Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической физиологии
имени Д. А. Маслакова

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

В двух частях

Часть 2
ЧАСТНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Рекомендовано
учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве учебного пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 06 «Сестринское дело» (заочная форма получения образования)

Гродно
ГрГМУ
2020

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я 73
П 20

Авторы: зав. каф. патологической физиологии им. Д. А. Маслакова,
проф., д-р мед. наук Н. Е. Максимович;
доц., канд. биол. наук И. К. Дремза;
доц., канд. биол. наук Э. И. Троян;
ст. препод. А. В. Лелевич;
ст. препод. Е. И. Бонь.

Рецензенты: каф. патологической физиологии УО «Витебский ордена Дружбы народов государственный медицинский университет»;
доц. каф. биологии с курсами нормальной и патологической физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», канд. мед. наук, доц. Т. С. Угольник.

П 20 **Патологическая** физиология : учебное пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 06 «Сестринское дело» (заочная форма получения образования) : в 2 ч. / Н. Е. Максимович [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2020. – Ч. 2 : Частная патофизиология. – 312 с.
ISBN 978-985-595-233-7.
ISBN 978-985-595-232-0 (общий).

Пособие «Патологическая физиология» в 2-х частях, ч. 2 «Частная патофизиология», предназначено для студентов, обучающихся по специальности 1-79 01 06 «Сестринское дело» заочной формы обучения с целью изучения учебной дисциплины «Патология». Пособие содержит материал к разделу «Частная патофизиология» – части раздела «Патологическая физиология» дисциплины «Патология».

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я 73

ISBN 978-985-595-233-7
ISBN 978-985-595-232-0 (общий)

© ГрГМУ, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

Глава 1
КРОВОПОТЕРЯ 5

Глава 2
АНЕМИИ 17

Глава 3
ЛЕЙКОЦИТОЗЫ. ЛЕЙКОПЕНИИ 65

Глава 4
ЛЕЙКОЗ 93

Глава 5
ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА 117

Глава 6
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ.
АРИТМИИ. ПАТОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ 162

Глава 7
ПАТОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ 212

Глава 8
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 219

Глава 9
ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ 264

Глава 10
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК 273

Глава 11
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ 289

Глава 12
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ 304

ВВЕДЕНИЕ

Пособие «Патологическая физиология» в 2-х частях, ч. 2, «Частная патофизиология», предназначено для студентов медико-диагностического факультета медицинских вузов, обучающихся по специальности «сестринское дело» заочной формы обучения для изучения раздела «Частная патофизиология» дисциплины «Патология». Составлено в соответствии с требованиями типовой программы по патологической физиологии для данного факультета и специальности.

Цель настоящего пособия – дать основы патофизиологии органов и систем для студентов специальности «сестринское дело».

Пособие подготовлено в соответствии с требованиями учебно-программной документации по данной специальности. Оно содержит необходимые сведения по всем темам раздела «Частная патофизиология» для студентов заочной формы обучения. Изложенный в издании материал адаптирован к тому объему и уровню знаний по патофизиологии, который необходим студентам данной специальности. Пособие иллюстрировано схемами и рисунками, отражающими сущность этиопатогенеза типовых форм патологии органов и систем организма.

В целом пособие «Патологическая физиология» для студентов**,** обучающихся по специальности 1-79 01 06 «Сестринское дело» (заочная форма), позволит обеспечить студентов заочной формы обучения необходимой информацией для подготовки к практическим занятиям и к экзамену по указанному разделу дисциплины «Патология». Оно соответствует методическим требованиям преподавания дисциплины и может быть использовано для самостоятельной работы.

Пособие будет полезным для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и врачей широкого профиля.

Глава 1

КРОВОПОТЕРЯ

В норме общий объем крови в организме составляет 6-8% (1/13) от массы тела (у новорожденных – 15%, 1/7), у детей старше года – 10-11%). Примерно 1/3 этого объема депонирована в капиллярах и венозном отделе сосудистого русла скелетной мускулатуры, брыжейки, печени, селезенки. В случае необходимости (физическая нагрузка, кровопотеря и др.) эта кровь поступает в циркуляцию.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) – важный показатель гемодинамики, определяющий уровень кровяного давления. Нормальная величина ОЦК (**нормоволемия**) поддерживается благодаря многоуровневой системе нейрогуморальной регуляции. Около 70% ОЦК находится в венах, 15% – в артериях, 12% – в капиллярах, 3% – в камерах сердца. До 75-80% этого объема крови находится в большом, 20-25% – в малом круге кровообращения.

Соотношение форменных элементов и плазмы крови характеризуется гематокритным числом (условно «гематокрит» – Hct). Hct – это доля форменных элементов, в основном эритроцитов, от единицы объема крови (в норме Hct равен 0,36-0,48, или 36-48%). При патологических состояниях может изменяться как ОЦК, так и Hct.

Кровопотеря

Кровопотеря – это типовой патологический процесс, обусловленный выходом крови (кровотечением) из кровеносных сосудов и (или) полостей сердца в окружающую среду, полости или ткани организма.

Целостность сосудистой стенки или сердца может быть нарушена в результате разрыва под влиянием внешнего воздействия (травма), повышения кровяного давления, дистрофических (некротических) процессов в стенке сосудов или миокарде. Кроме того, стенка сосудов может быть разрушена опухолью,

агрессивной средой, например соляной кислотой в желудке. Повышение проницаемости сосудистой стенки наблюдается при тромбоцитопении и тромбоцитопатии, аллергическом васкулите, облучении, сепсисе, дефиците витамина С. Кровотечение во внешнюю среду называется внешним кровотечением, в полости организма или ткани – внутренним кровотечением.

Может происходить изменение крови в полости: в плевральную полость – гемоторакс, в полость перикарда – гемоперикардиум, в брюшную полость – гемоперитонеум, в полость сустава – гемартроз и т. д.

Классификация видов кровопотери представлена в таблице 1.1. В зависимости от скорости развития кровопотеря может быть ***острой или хронической***.

Таблица 1.1. – Виды кровопотери

I. По виду поврежденного сосуда	• артериальная; • венозная; • капиллярная; • смешанная
II. По объему потерянной крови	• легкая (10-20% ОЦК, или 350-700 мл); • средняя (20-30% ОЦК, 700-1500 мл); • тяжелая (30-40% ОЦК, 1500-2000 мл); • крайне тяжелая (>40% ОЦК, более 2000 мл)
III. По локализации	• наружная; • внутренняя (полостная)
IV. По скорости	• острая; • хроническая

К ***острой кровопотере*** приводит одномоментная потеря крови более 10-15% от ОЦК. ***Хроническая кровопотеря*** – следствие повторяющихся, малых по объему кровотечений (15-20 мл в сутки) на протяжении длительного времени (месяцы), что ведет к истощению запасов железа в организме и развитию железодефицитной анемии (описана в соответствующем разделе).

Патогенез острой кровопотери

Основные звенья патогенеза острой кровопотери представлены на рисунке 1.1. Пусковым звеном патогенеза является гиповолемия, ведущая к снижению АД, венозного возврата крови и сердечного выброса, что приводит к гипоперфузии органов, развитию циркуляторной, а затем смешанной гипоксии, с последующим энергодефицитом, токсемией, ацидозом и полиорганной недостаточностью, нарушающими жизнедеятельность организма (рис. 1.1).

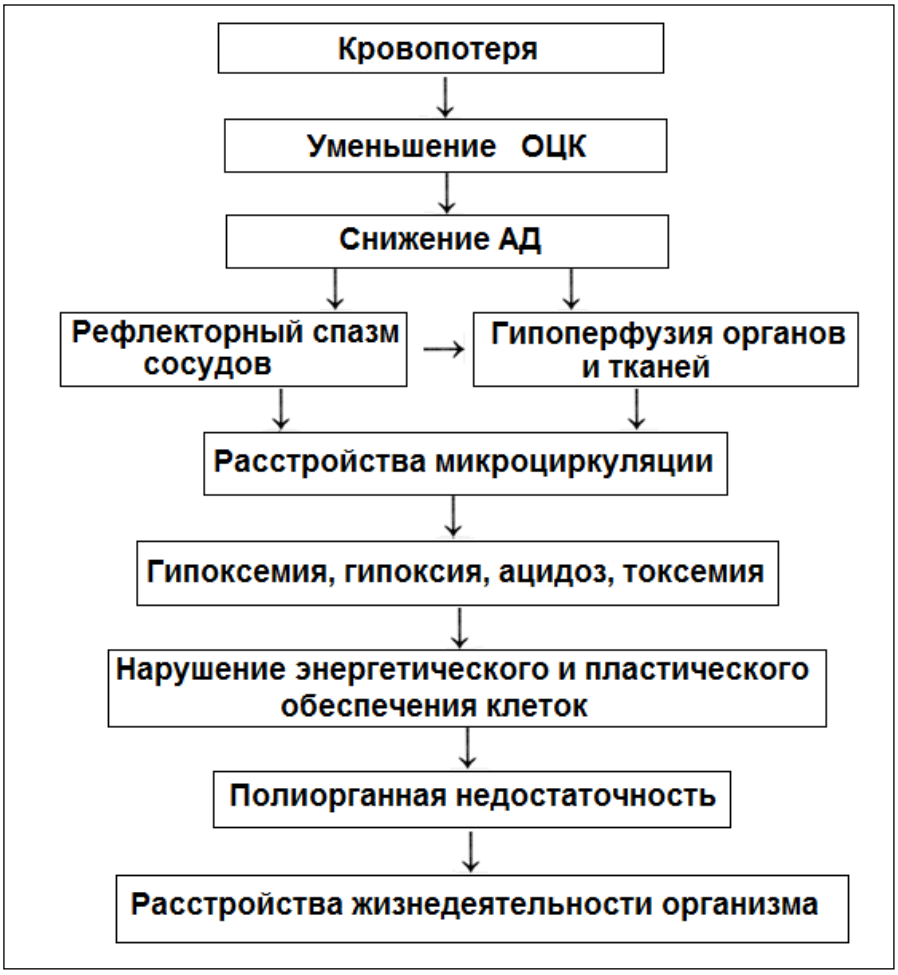


Рисунок 1.1. – Патогенез острой кровопотери
(по Литвицкому П. Ф., Лосеву Н. И., Войнову В. А. (1997), в модификации)

При кровопотере, превышающей 10-15% ОЦК, включаются компенсаторные механизмы, при превышении 25-30% ОЦК развивается геморрагический шок, тяжесть которого нарастает по мере дальнейшего уменьшения ОЦК.

Компенсаторные механизмы включают 3 стадии.

В первые минуты после кровопотери активируется **рефлекторная (гемодинамическая) стадия компенсации**, направленная на реализацию механизмов, обеспечивающих поддержание артериального давления и восполнение объема потерянной крови. Срабатывают рефлексы с хемо- и барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса: в результате возбуждается симпатический отдел вегетативной нервной системы, эндокринными железами выделяются катехоламины, глюко- и минералокортикоиды, антидиуретический гормон, активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система: происходит спазм периферических сосудов, повышается частота сердечных сокращений, кровь выбрасывается из депо, развивается централизация кровообращения, вследствие чего кровоток в жизненно важных органах (в мозге и сердце) существенно не уменьшается. Благодаря поступлению в циркуляцию депонированной крови может компенсироваться потеря 10-15% ОЦК.

В результате рефлекторных влияний происходит увеличение глубины и частоты дыхания, в лёгких возрастает альвеолярная вентиляция. Происходит активация системы гемостаза, что способствует остановке кровотечения.

Вслед за рефлекторной стадией включается вторая стадия – *гидремическая стадия компенсации* кровопотери.

Гидремическая стадия (гемодилюция) характеризуется восстановлением ОЦК вследствие поступления тканевой жидкости в сосудистое русло, усиления всасывания воды в ЖКТ, снижения диуреза вследствие падения почечного кровотока, активации реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах вследствие включения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и выброса вазопрессина задней долей гипофиза.

Увеличению количества плазмы в кровеносном русле способствует восполнение белков плазмы крови (за счет мобилизации лимфы, протеосинтеза в печени). Известно, что при потере 1 л крови за 8 часов компенсируется более половины объема потерянной плазмы, а за 3 суток – 100%. Объем плазмы крови восстанавливается более быстро в сравнении с эритроцитами. При кровотере 1 л крови происходит потеря 30-40 г плазменного

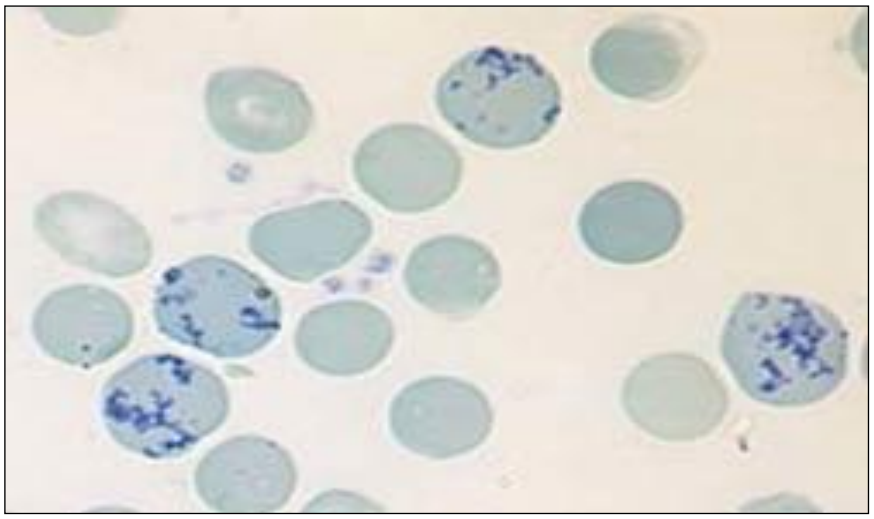
белка и 70 г гемоглобина. Восстановление уровня фибриногена после потери крови происходит через 1сутки, глобулинов – через 1-2 суток, альбуминов – через 3-8 суток.

Следует отметить, что кровопотеря не является критичной для транспорта кислорода при снижении гемоглобина до 50 г/л.

Спустя 4-6 суток после кровотечения включается **костно-мозговая фаза компенсации:** увеличивается поступление эритроцитов в кровь из костного мозга и их предшественников (оксифильных нормоцитов, ретикулоцитов), поскольку средний срок, необходимый для превращения эритробласта в эритроцит, составляет около 5 суток.

Стимуляция костного мозга при кровопотере осуществляется эритропоэтином – гликопротеином, который синтезируется в почках в ответ на гипоксию. Эритропоэтин способен увеличить продукцию эритроцитов в костном мозге в течение 1-2 недель в 3-5 раз.

В костно-мозговую стадию компенсации в периферической крови отмечаются макроцитоз, полихроматофилия, гипохромия, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз (рис. 1.2), появление в крови оксифильных нормоцитов. Полихроматофилия и ретикулоцитоз указывают на усиление эритроцитпродуцирующей активности костного мозга.



Суправитальная окраска бриллиантовым крезиловым синим

Рисунок 1.2. – Ретикулоциты в периферической крови
(по Абрамову М. Г., 1985)

Усиление эритропоэза при острой кровопотере (15% от ОЦК) сопровождается последующим снижением резервного пула железа в организме на протяжении 60 дней. Запасы железа к этому сроку достигают минимума, с дальнейшим восстановлением.

Ретикулоциты – молодые незрелые формы эритроцитов. При обычных методах окраски в мазке выглядят полихроматофильными. При специальных методах окраски в ретикулоцитах обнаруживается нежная сеточка и зернистость синего цвета. Особенность окраски ретикулоцитов заключается в том, что зернистая сетчатая субстанция воспринимает краску только в момент, пока клетка, выведенная из кровеносного русла, еще жива. В это время и можно выявить зернисто-сетчатую субстанцию путем специальной (суправитальной) окраски.

Микроскопия мазков крови с ретикулоцитами (окраска бриллианткрезиловым синим) используется для определения регенераторной способности красного костного мозга. В периферической крови здоровых людей содержится 2-12‰ (0,2-1,2%) ретикулоцитов.

При стимуляции эритропоэза количество ретикулоцитов может возрастать до 10% и более. Повышение количества ретикулоцитов – признак регенераторных и гиперрегенераторных анемий. Ретикулоцитоз, при котором насчитывается 100-200‰ и более ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз), наблюдается при пернициозной анемии через 2-3 дня после начала лечения витамином B_{12}. Он указывает на резкое усиление нормальной регенераторной активности костного мозга под влиянием лечения. Ретикулоцитоз отмечается также при острой гипоксии, у новорожденных, беременных, при метастазировании опухолей в костный мозг, при эритремии.

Уменьшение количества ретикулоцитов или полное их отсутствие в мазке – признак понижения регенераторной способности костного мозга.

Степень активации эритропоэза можно оценить количественно. Для этого определяется **ретикулоцитарный индекс**, который подсчитывается с учетом объема клеточной массы (ОКМ) или гематокрита по формуле:

$$\textbf{Ретикулоцитарный индекс} = \text{ретикулоциты (\%)} \times \frac{\text{ОКМ (гематокрит)больного}}{\text{ОКМ (гематокрит)в норме}}$$

Величина ретикулоцитарного индекса варьирует от 1,5 до 3% в зависимости от тяжести анемии и степени эритропоэтиновой стимуляции.

При стимуляции эритропоэза ретикулоцитарный индекс может возрастать до 10% и более.

При выраженной анемии (например, тяжелой апластической анемии) необходимо определять скорректированное количество ретикулоцитов по одной из формул:

$$\textbf{Скорректированное количество ретикулоцитов (в \%)} = \frac{\text{число ретикулоцитов в \%} \times Ht \text{ больного}}{Ht \text{ (должное число для лиц данного пола)}}$$

$$\textbf{или: } \frac{\text{ретикулоциты в \%} \times \text{эритроциты больного } (10^{12}/\text{л}}{\text{должное количество эритроцитов (для данного пола и возраста)}} .$$

Общая оценка: гипохромия, анизомакроцитоз, полихроматофилия, базофильная зернистость, пойкилоцитоз, единичный нормобласт.

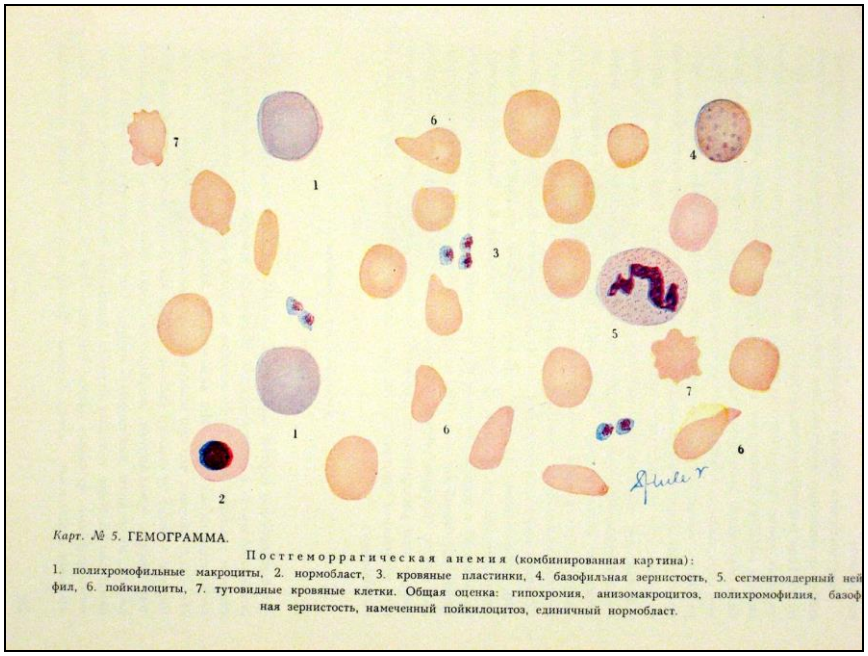


Рисунок 1.3. – Картина крови при острой постгеморрагической анемии

1 – плихроматофильный макроцит;
2 – нормобласт;
3 – тромбоциты;
4 – базофильная зернистость;
5 – сегментоядерный нейтрофил;
6 – пойкилоциты;
7 – тутовидные эритроциты

Динамика активации эритропоэза, изменения количества эритроцитов в единице объема крови, объема плазмы, интенсивности физиологического гемолиза, депонированного пула железа при острой кровопотере отражены на рисунке 1.4.

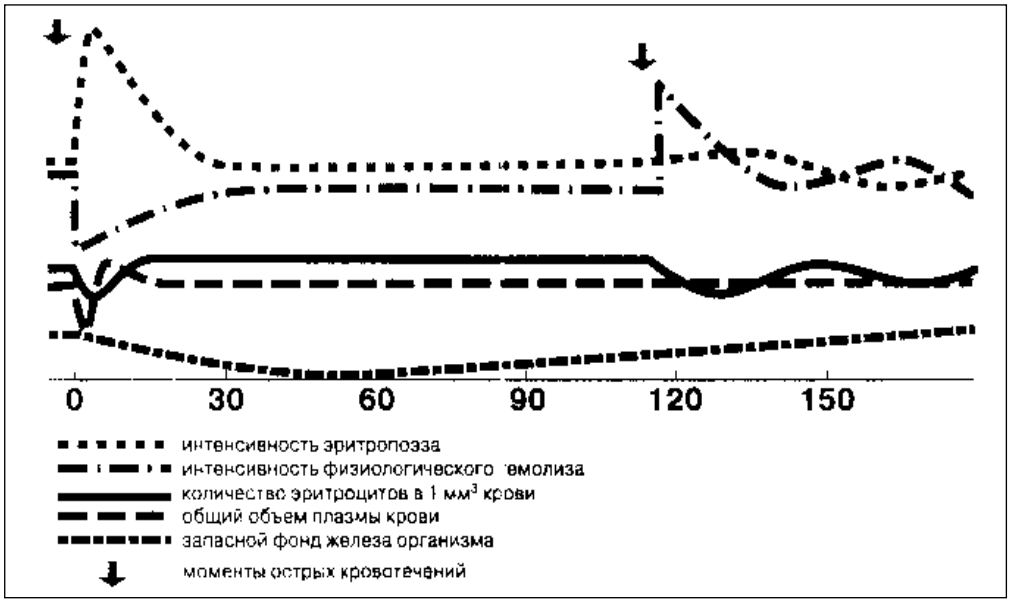


Рисунок 1.4. – Динамика некоторых гематологических и биохимических параметров в разные сроки после острой кровопотери (по Фокину А. Г., 1978)

Полное восстановление ОЦК может завершиться самостоятельно через несколько дней, полное восстановление количества эритроцитов, содержания гемоглобина и белкового состава плазмы наступает только через 2-3 недели после острой компенсированной кровопотери.

Факторы, влияющие на исход острой кровопотери

Исход острой кровопотери может быть благоприятным с восстановлением ОЦК, гемодинамических показателей, кислородного обеспечения и нормализацией функций организма, и неблагоприятным, когда компенсаторные механизмы при максимальном напряжении не в состоянии обеспечить поддержания жизнедеятельности организма.

Последствия кровопотери зависят от скорости потери крови, объема потерянной крови и реактивности организма. Быстрая потеря даже небольших количеств крови опасна прежде всего гемодинамическими нарушениями – резким снижением

артериального давления и сердечного выброса. Более опасна потеря плазмы, чем эритроцитов. Смертельной является потеря 30% плазмы крови, в то время как потеря 50% эритроцитов большой опасности не представляет. Острые потери более 30% ОЦК рассматриваются как угрожающие жизни в связи с большой вероятностью развития геморрагического шока.

Наиболее чувствительны к кровопотере новорожденные и грудные дети. У новорожденного ОЦК равен 350-400 мл. Тяжелая кровопотеря у новорожденного развивается при утрате 90-100 мл крови (около 25% ОЦК).

К кровопотере особо чувствительны ослабленные люди с хроническими заболеваниями, старики со сниженной резистентностью организма. Женщины более устойчивы к кровопотере, что связано с адаптацией их организма к циклическим потерям крови (80-100 мл).

Оценка степени тяжести кровопотери

Объективные критерии оценки степени тяжести кровопотери по степеням представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2. – Показатели степени тяжести кровопотери (по М. А. Репиной и соавт. (1986) с изменениями А. И. Горбашко)

Степень тяжести	Объем кровопотери, мл	$АД_{сист.}$, мм рт. ст.	Пульс, уд/мин	Состояние ЦНС
Легкая (10-20% ОЦК)	350-700	100-120	80-100	легкое возбуждение
Средняя (25-30% ОЦК)	800-1500	<100	100-120	возбуждение
Тяжелая (35-40% ОЦК)	1500-2000	<80	120-140	заторможенность
Крайне тяжелая (>40% ОЦК)	>2000	<60	>140 нитевидный	прекома

Кровопотеря **легкой степени тяжести** (350-700 мл, или 10-20% ОЦК) характеризуется способностью организма самостоятельно компенсировать нарушения, вызванные снижением ОЦК и эритроцитов. Компенсация происходит преимущественно

за счет повышения тонуса венозных сосудов, рецепторы которых наиболее чувствительны к гиповолемии. При этом не происходит существенного повышения тонуса сосудов артериального русла, частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, в связи с чем практически не нарушается перфузия тканей. Со стороны ЦНС может отмечаться легкое возбуждение.

Средняя степень тяжести: кровопотеря – 800-1500 мл крови, что соответствует примерно 20-30% ОЦК.

Компенсация при данной кровопотере осуществляется за счет тотального ангиоспазма. Отмечается бледность кожных покровов, запустение подкожных вен на руках, умеренная тахикардия (100-120 уд/мин), олигурия (20-30 мл мочи/час) и венозная гипотензия. Благодаря включению в циркуляцию депонированной крови венозного русла, селезенки и других органов, выраженной артериальной гипотензии не наблюдается. Со стороны ЦНС отмечается возбуждение (эректильная стадия геморрагического шока).

Тяжелая степень: соответствует кровопотере в 1500-2000 мл, или 35-40% ОЦК. Компенсация при данной кровопотере осуществляется за счет выраженного (максимального) тотального ангиоспазма. Несмотря на это, систолическое АД уменьшается до <80 мм рт. ст., что приводит к снижению венозного возврата крови к сердцу и падению сердечного выброса. Падает кровоснабжение мозга, сердца, печени, почек, лёгких, кишечника, развиваются тканевая гипоксия и смешанная форма ацидоза. Тахикардия достигает 120-140 уд/мин, отмечается одышка, акроцианоз на фоне бледности кожных покровов, холодный пот, беспокойство, олигурия (5-15 мл мочи/час), глухость сердечных тонов, снижается центральное венозное давление ЦВД, адинамия.

Страдает печеночный кровоток, что приводит к снижению многих функций печени – появляется гиперферментемия. Может развиться дистресс-синдром (шоковое лёгкое).

Со стороны ЦНС – заторможенность (торпидная стадия геморрагического шока).

Крайне тяжелая степень кровопотери: возникает при потере более 40% ОЦК, что превышает 2000 мл. Ее развитие

характеризуется дальнейшими расстройствами микроциркуляции: капилляростазом, потерей плазмы, агрегацией форменных элементов крови, крайним ухудшением перфузии органов, нарастанием метаболического ацидоза. Систолическое АД падает ниже 60 мм рт. ст. и не определяется. Пульс достигает 140 уд/мин при резком падении его наполнения (нитевидный), отмечаются крайняя бледность или мраморность кожных покровов, холодный пот, резкое похолодание конечностей. Усиливаются расстройства внешнего дыхания, развиваются олиго-, анурия, потеря сознания, прекоматозное состояние и кома.

Оценка степени тяжести острой кровопотери

Все известные методы определения величины кровопотери делятся на прямые и косвенные.

К **прямым методам** относятся:

- определение ОЦК радиоизотопным методом;
- измерение электропроводности крови;
- колориметрические методы (определение удельного веса крови и др.);
- весовой метод (взвешивание салфеток, пропитанных кровью).

Косвенные методы определения величины кровопотери основаны на анализе и сопоставлении основных параметров гемодинамики и анализов крови, определении индексов.

В клинической практике наиболее широко применяется определение шокового индекса Альговера-Бури (отношение частоты пульса к показателю систолического давления) и степень тяжести кровопотери по формуле Мура.

Формула Мура:

$$V=P\times g\ ((Hct_1-Hct_2)/Hct_1),$$

где V – объем кровопотери, мл;

P – масса тела пациента, кг;

g – эмпирическое число, показывающее среднее количество крови в 1 кг массы тела человека (для женщин – 65 мл/кг, для мужчин – 70 мл/кг;

Hct_1 – показатель гематокрита в норме;

Hct_2 – показатель гематокрита пациента.

Хроническая кровопотеря

Причинами хронической кровопотери могут быть заболевания внутренних органов (кровоточащая язва желудка, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальных вен прямой кишки; лёгочное, маточное кровотечение и др.), гиповитаминозы, вазопатии, тромбоцитопатии и тромбоцитопении. Хроническая кровопотеря отмечается при ежедневной потере незначительного количества крови (25-50 мл) за длительный промежуток (1-2 месяца).

Главным звеном патогенеза при хронической кровопотере является снижение содержания железа в организме (сидеропенический синдром) и железодефицитная анемия (см. раздел «Анемии»).

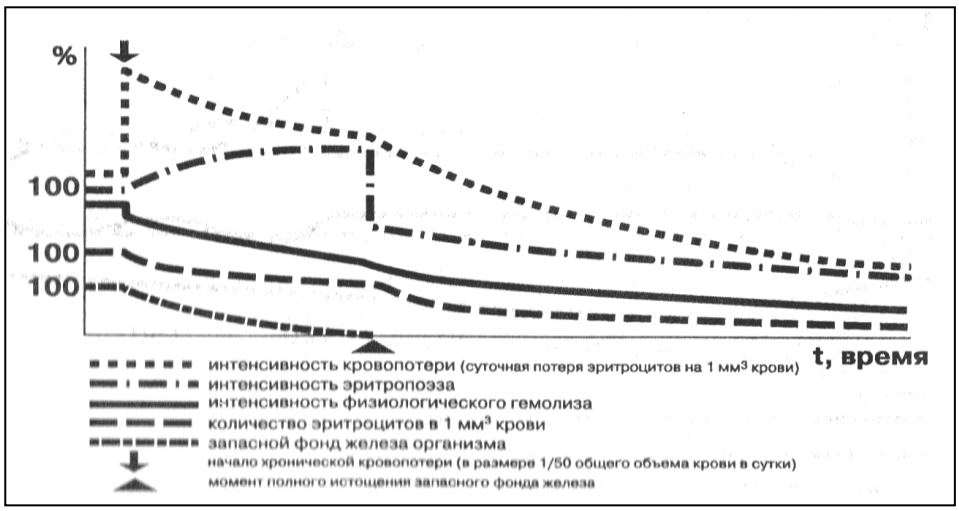


Рисунок 1.5. – Динамика некоторых гематологических и биохимических параметров при хронической постгеморрагической железодефицитной анемии (по Фокину А. С., 1978)

В периферической крови снижается содержание эритроцитов и гемоглобина, цветовой показатель становится ниже 0,8 (гипохромная анемия), вследствие чего эритроциты под микроскопом выглядят в виде колец.

Наблюдается пойкилоцитоз и анизоцитоз эритроцитов с преобладанием микроцитов. Причина образования микроцитов – дополнительное митотическое деление предшественников эритроцитов при их созревании в красном костном мозге, а также энергодефицит, связанный с дефецитом железа. Количество ретикулоцитов снижается (гипорегенераторная анемия).

Глава 2

АНЕМИИ

В норме в периферической крови при подсчете ручным способом у мужчин и женщин содержание эритроцитов составляет $(4,0\text{-}5,1)\times10^{12}$/л и $(3,9\text{-}4,7)\times10^{12}$/л; гемоглобина (Hb) – 130-160 г/л и 120-140 г/л, соответственно.

При автоматическом подсчете нормальное количество эритроцитов крови имеет более высокие значения $(4,2\text{-}5,4)\times10^{12}$/л и $(4,6\text{-}6,2)\times10^{12}$ /л и гемоглобина – 120-160 г/л и 140-180 г/л у женщин и мужчин, соответственно.

При рождении количество эритроцитов составляет $(5,2\text{-}6,7)\times10^{12}$/л, к 10-14 суткам оно постепенно уменьшается. Для некоторых детей характерно наличие анизоцитоза (с преобладанием макроцитов), увеличенное содержание ретикулоцитов. Содержание гемоглобина у новорожденных – 185-230 г/л.

Эритроциты имеют форму двояковогнутых дисков диаметром 7,2-8,4 мкм. Картина периферической крови здорового человека представлена на рисунке 2.1.

Рисунок 2.1. – Мазок периферической крови в норме
(Абрамов М. Г., 1985)

Анемия (греч. *anaemia* – бескровие, малокровие) – клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением ниже нормы содержания гемоглобина и (часто) количества эритроцитов в единице объема крови, нередко сопровождающимся их качественными изменениями.

Критерии ВОЗ для диагностики анемии: у мужчин уровень гемоглобина – менее 130 г/л, гематокрита – менее 39%, у женщин – уровень гемоглобина – менее 120 г/л, гематокрита – менее 36%, у беременных – гемоглобин менее 110 г/л.

Таблица 2.1. – Показатели крови взрослого человека в норме (Воробьев А. И. , 1985; Абдулкадыров К. М., 2004, в модификации)

Показатель	Значение показателя при «ручном» методе подсчета	Значение показателя при автоматическом подсчете на аппарате Hemacomp-10
Эритроциты (RBC) у женщин у мужчин	 $(3,7\text{-}4,7)\times10^{12}$/л $(4,0\text{-}5,1)\times10^{12}$/л	 $(4,2\text{-}5,4)\times10^{12}$/л $(4,6\text{-}6,2)\times10^{12}$/л
Гемоглобин (Hb) у женщин у мужчин	 120-140 г/л 130-160 г/л	 120-160 г/л 140-180 г/л
Гематокрит (Hct) у женщин у мужчин	 36-42% 39-48%	 37-47% 41-53%
Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – MCV)	80-100 фл (мкм^3)	79-95 фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin – MCH)	25,4-34,6 пг	27-31 пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC)	30-38 г/дл	32-36 г/дл
Показатель анизоцитоза эритроцитов (red cell distribution width – RDW)	11,5-14,5%	11,5-14,5%
Цветовой показатель	0,85-1,05	-
Ретикулоциты	2-12‰	-

Таблица 2.2. – Некоторые показатели системы крови у детей разного возраста (по данным Тура А. Ф., 1970; Тодорова И., 1973; Мосягиной Е. Н., 1981; Жукова Л. О., 2001 и др.)

Показатель (ед. измерения)	После рождения	1 месяц	1 год	5 лет	10-15 лет
Эритроциты (10^{12}/л)	5,7 (5,2-6,7)	4,7 (4,8-6,0)	4,6 (3,9-4,7)	4,2 (4,0-4,4)	4,5 (4,2-4,6)
Гемоглобин (г/л)	215 (185-230)	155 (170-210)	120 (110-130)	130 (115-130)	130 (120-140)
ЦП (цветовой показатель)	1,2	1,1	0,8	0,95	0,95
Ретикулоциты (‰)	до 45	5-10	5-10	5-10	5-10
Ht (гематокритный показатель), %	57	45	35	38	39
Средний диаметр эритроцита (мкм)	8,12	7,83	7,0	7,3	7,36-7,50
СОЭ (мм/ч)	2,5	5,0	7,0	8,0	8,0

Качественные изменения эритроцитов

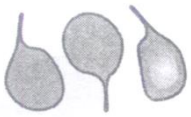
При патологии (развитие анемии и др.) могут наблюдаться **качественные изменения эритроцитов** (рис. 2.2).

Нормохромия – нормальное насыщение эритроцитов гемоглобином, характерна для здоровых людей, для гемолитической анемии, а также анемии, связанной с острой кровопотерей непосредственно после нее.

Бледная окраска эритроцитов (**гипохромия**) указывает на понижение содержания в них гемоглобина. В некоторых эритроцитах гемоглобин остается лишь на периферии. Крайняя степень гипохромии проявляется наличием так называемых «теней эритроцитов», которые едва заметны в окрашенном мазке крови (вследствие выраженного снижения в них гемоглобина). Гипохромия может сочетаться с уменьшением или увеличением размеров эритроцитов. Она отмечается при железодефицитной анемии (сочетание с микроцитозом), острой постгеморрагической анемии (сочетание с макроцитозом), талассемии, при некоторых гемоглобинопатиях, свинцовом отравлении, нарушении синтеза порфиринов.

Эритроцит

Листоподобная клетка (акантоцит)



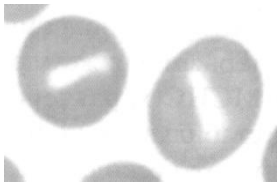
Слезоподобная клетка (дакриоцит)

Мегалоциты

Ретикулоцит

Овалоцит, или эллиптоцит

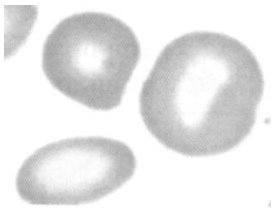
Тельце Жолли



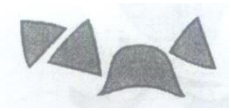
Стоматоциты

Макроцит

Мишеневидная клетка (кодоцит, лептоцит)



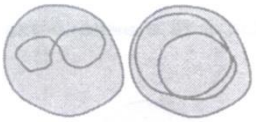
Анизоцитоз



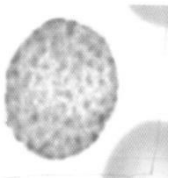
Каскообразная клетка (шистоцит)

Макроовалоцит

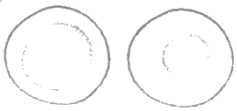
Серповидная клетка (дрепаноцит)



Кольца Кебота

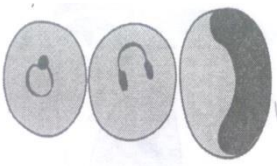


Базофильная пунктация Эритроцитов

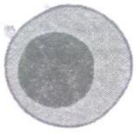


Микроцит

Микросфероциты



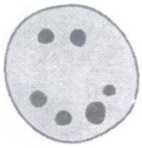
Включения при малярии



Ортохромато-фильный нормоцит

Зубчатая клетка (эхиноцит)

Монетные столбики



Тельца Гейнца

Рисунок 2.2. – Качественные изменения эритроцитов
(Абдулкадыров К. М., 2004)

Гиперхромия свойственна мегалобластной анемии в связи с повышенным насыщением эритроцитов гемоглобином.

Если интенсивность окраски у разных эритроцитов в мазке крови неодинакова, такое явление называется **анизохромией.**

Анизоцитоз – присутствие эритроцитов разных размеров. Наряду с эритроцитами нормальной величины (нормоцитами) могут встречаться эритроциты меньших размеров – **микроциты** (диаметр меньше 7,0 мкм), более крупных – **макроцитов** (диаметр более 8,0 мкм) и **мегалоциты** (диаметр более 12 мкм).

Микроцитоз наблюдается при железодефицитной анемии, микросфероцитозе, талассемии, свинцовой интоксикации.

Макроцитоз отмечается при B_{12} и фолиеводефицитной анемиях, болезнях печени.

Пойкилоцитоз – изменение формы эритроцитов, а неодинаковые по форме эритроциты называются **пойкилоцитами.** Среди них отмечают **сфероциты, овалоциты**, мишеневидные (**лептоциты**), **стоматоциты, акантоциты**, серповидные (**дрепаноциты**) и др. Пойкилоцитоз развивается при анемии тяжелой степени и является неблагоприятным признаком. Часто пойкилоцитоз сочетается с микроцитозом.

Полихроматофилия (способность окрашиваться как кислыми, так и основными красителями) – признак «юности» эритроцитов. Полихроматофилы больше в размерах, чем нормальные эритроциты (полихроматофильные макроциты). Они в незначительном количестве могут встречаться в крови здорового человека (1 полихроматофил на 300-500 эритроцитов).

К дегенеративным изменениям эритроцитов относится появление в них специфических включений.

Включения являются элементами патологической регенерации:

кольца Кебота, тельца Жолли (при B_{12} и (или) фолиеводефицитной анемии, после спленэктомии, при отравлении гемолитическими ядами);

базофильная зернистость (при свинцовом отравлении, мегалобластной анемии, талассемии);

тельца Гейнца-Эрлиха (признак гемолиза эритроцитов);

Шюффнеровская зернистость – мельчайшие темно-розовые зернышки, рассеянные по всему эритроциту (при малярии).

Иногда отмечают наличие в крови обломков, фрагментов разрушенных эритроцитов – **шизоциты.** Они похожи по внешнему виду на тромбоциты, однако отличаются от них тем, что не имеют свойственной тромбоцитам фиолетово-красной окраски.

Общая характеристика и классификация анемий

Анемии могут быть как самостоятельными заболеваниями, так и следствием других видов патологии: интоксикации, голодания, лучевой болезни, лейкоза и т. д. Разные виды анемий выявляются у 10-20% населения, наиболее часто встречаются железодефицитные анемии. В большинстве случаев – анемия не самостоятельная нозологическая форма, а проявление другого заболевания.

При анемии в первую очередь снижается доставка кислорода к тканям (гемическая гипоксия). Недостаток кислорода в организме в определенной степени компенсируется мобилизацией защитно-приспособительных реакций: усиление дыхания, тахикардия, ускорение кровотока, спазм периферических сосудов, выход крови из депо и др. Главный фактор компенсации при анемии – усиление эритропоэза в костном мозге.

В случаях прогрессирования анемии развивается тяжелая гипоксия, которая может закончиться гибелью организма.

У пациентов отмечается снижение работоспособности, общая слабость, одышка при обычной физической нагрузке, сердцебиение, могут быть головокружения и обморочные состояния, снижение аппетита, тошнота, диспепсия. При осмотре отмечается: бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, восковидный цвет ушных раковин, ломкость волос, может наблюдаться атрофия сосочков языка – «полированный язык» и др. При обследовании может выявляться приглушенность I тона, систолический шум на верхушке сердца, снижение амплитуды зубца Т и интервала S-T на электрокардиограмме.

Существуют разные принципы классификации анемий: патогенетическая, морфологическая, кинетическая.

Наиболее приемлемая на практике – **патогенетическая классификация**, в основе которой лежат три главные причины снижения гемоглобина: кровопотеря (постгеморрагические

анемии – острые и хронические), недостаточный эритропоэз (дизэритро-поэтические анемии), гемолитические процессы. Данную классификацию впервые внедрил в клиническую практику выдающийся терапевт М. П. Кончаловский в 1939 г.

Морфологическая классификация. Морфологический тип анемии определяют в зависимости от преобладающего размера эритроцитов и степени их насыщения гемоглобином. Для этого при анализаторном подсчете учитывают эритроцитарные индексы: MCV, MCH, MCHC, RDW. В соответствии с этой классификацией различают следующие типы анемий: микроцитарную (нормо- и гипохромную); нормоцитарную (нормохромную), макроцитарную (нормо- и гипохромную).

Кинетическая классификация основана на определении типа анемии в зависимости от регенераторной активности костного мозга, которую определяют по абсолютному количеству ретикулоцитов. В соответствии с данной классификацией анемии подразделяют на гипорегенераторные (количество ретикулоцитов при подсчете с помощью гематологического анализатора – менее 50×10^9/л) и регенераторные с количеством ретикулоцитов более 100×10^9/л.

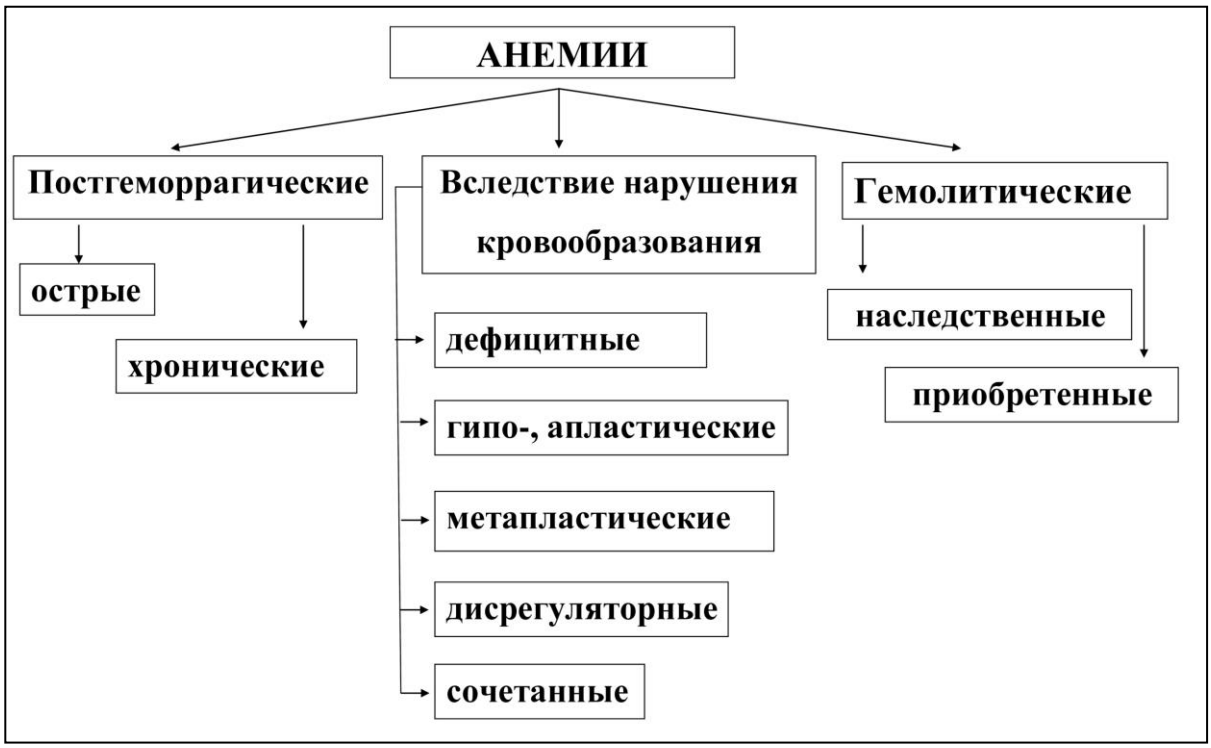


Рисунок 2.3. – Патогенетическая классификация анемий

К анемиям вследствие нарушения кровообразования (дизэритропоэтическим) также относятся B_{12} и фолиеворефрактерные анемии, а также анемии хронических заболеваний.

Таблица 2.3. – Классификация анемий (по Литвицкому П. Ф. (1997), с дополнениями)

Критерии	Классификация
по причине	• первичные (наследственные, врожденные) • вторичные (приобретенные)
по этиопатогенезу	• постгеморрагические • вследствие нарушения эритропоэза • гемолитические
по типу эритропоэза	• нормобластические • мегалобластические
по размеру эритроцитов (диаметру/ объему)	• нормоцитарные (≈7,1-7,9 мкм) или 80-100 фл (1×10^{-15}/л) • микроцитарные (<7,0 мкм) или <80 фл • макроцитарные (>8,1мкм) или >100 фл • мегалоцитарные (>12 мкм) или 120-150 фл
по цветовому показателю (ЦП)	• нормохромные (ЦП=0,85-1,05) • гипохромные (ЦП<0,85) • гиперхромные (ЦП>1,05)
по регенераторной способности (по количеству ретикулоцитов)	• регенераторные (Rt >1,2% до 5%, или 50‰) • гиперрегенераторные (Rt>5% или >50‰). В мазке крови многочисленные оксифильные, полихроматофильные нормобласты, полихроматофилы; возможны экстрамедуллярные очаги эритропоэза в печени, селезенке, плоских костях черепа • гипорегенараторные (Rt<1,2% или, <12‰) • арегенераторные (Rt<0,2% до 0%)
по течению	• острые • подострые • хронические
по степени тяжести	• легкой степени (Hb 120-90 г/л, Эр – не ниже $3,0\times10^{12}$/л) • средней степени (Hb 89-70 г/л, Эр – не ниже $2,5\times10^{12}$/л) • тяжелой степени (Hb<70 г/л, Эр – ниже $2,5\times10^{12}$/л)

Постгеморрагические анемии

Выделяют острые и хронические постгеморрагические анемии. Этиология, патогенез и изменения в картине крови при острой постгеморрагической анемии описаны в разделе «Патология объема циркулирующей крови».

Рисунок 2.4. – Классификация постгеморрагических анемий

Изменения в крови вскоре после острой кровопотери (в течение нескольких первых часов) характеризуются уменьшением общего количества эритроцитов с сохранением соотношения эритроцитов и плазмы (простая гиповолемия). Гематокритный показатель, количество эритроцитов и содержание гемоглобина в единице объема крови остаются в пределах нормы.

Через несколько часов и на протяжении нескольких дней после острой кровопотери уменьшается содержание гемоглобина, эритроцитов в единице объема крови и гематокритный показатель (олигоцитемическая гипо- или нормоволемия). Эти изменения обусловлены разведением крови вследствие поступления тканевой жидкости.

В период 5-7 дней после острой кровопотери резко активируется гемопоэз (количество ретикулоцитов превышает 5%). Цветовой показатель уменьшается ниже 0,85 (гипохромия) вследствие недонасыщения молодых эритроцитов гемоглобином из-за отставания скорости синтеза гемоглобина от скорости деления эритроцитарных предшественников.

Для картины крови при острой постгеморрагической анемии характерны: ретикулоцитоз, появление оксифильных нормобластов, пойкилоцитоз, анизоцитоз, макроцитоз, гипохромия.

Хроническая кровопотеря – одна из причин дефицита железа, поэтому изменения в картине крови характерны для железодефицитной анемии (ЖДА).

Анемии вследствие нарушения кровеобразования – **дефицитные.**

Железодефицитные анемии

Железодефицитные анемии (ЖДА) – группа анемий, обусловленных нарушением синтеза гемоглобина вследствие снижения уровня железа в организме. Среди всех форм анемий ЖДА встречаются наиболее часто, особенно у детей младшего возраста, у девочек в период полового созревания и у женщин в период беременности и лактации. Данный вид анемии составляет 2/3 случаев всех анемий.

В норме в организме существует баланс между расходом железа и поступлением его с пищей. Запасы железа в организме человека составляют 3-5 г (40 мг на 1 кг массы тела у женщин и 50 мг/кг у мужчин). Наибольшая доля железа (60-70%) содержится в гемоглобине эритроцитов, 130-150 мг железа присутствует в миоглобине, до 8 мг железа содержится в структуре окислительно-восстановительных ферментов.

Депо железа (в виде двух белковых соединений – ферритина и гемосидерина) включает 0,5-2 г – у мужчин, 0,3-1 г – у женщин. Большинство железа хранится в макрофагах селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов.

Суточная потребность в железе для мужчин в среднем составляет 10 мг, для женщин – 18 мг, в период беременности и лактации – 33-38 мг.

Обычно всасывается около 10% (1,5-2 мг в сутки) железа, поступающего с пищей. Столько же железа (1,5-2 мг/сут) теряется с потом, мочой, калом, слущивающимся эпителием и его производными (ногти, волосы), менструальной кровью, грудным молоком.

Наиболее богаты железом печень, яйца, овсяная, пшеничная, гречневая крупа, мясо, яблоки, черная смородина. Существуют два пищевых источника железа: из гема и в форме иона (хелатное железо). Гемовое железо (мясо любого вида, печень) легко усваивается организмом, мало зависит от диеты и других

дополнительных факторов. Всасывание негемового железа находится в зависимости от разных факторов. Неорганическое железо овощей и зерновых в основном трехвалентное. До 60% железа находится в трудно усваиваемой форме, связанной с фитиновой кислотой. В желудке Fe^{3+} под действием соляной кислоты при участии ферриредуктазы превращается в Fe^{2+}, в таком виде железо всасывается быстрее при участии катионного транспортера. Ускоряют его всасывание аскорбиновая кислота, ионы меди. Препятствуют всасыванию железа фосфаты, оксалаты, препараты кальция и содержащие кальций продукты (творог, молоко), а также вегетарианская пища.

Активность всасывания железа связана с общими запасами железа в организме, а также скоростью эритропоэза. При дефиците железа в организме всасывание железа может возрастать до 40%.

Основное место всасывания железа – двенадцатиперстная и в меньшей степени – подвздошная кишка. После абсорбции в тонком кишечнике железо транспортируется в связи с трансферрином – гликопротеином, синтезируемым в печени. Большинство клеток, в том числе эритробласты и гепатоциты, содержат на мембране рецепторы к трасферрину. В клетке железо включается в состав белков. Основные формы депонированного железа – ферритин (содержит основной запас железа в организме) и гемосидерин.

Основная роль железа в организме заключается в связывании кислорода в геме гемоглобина.

Железо участвует также в осуществлении оксидативно-энергетической функции митохондрий, инактивации лекарств и токсинов, синтезе ДНК.

В физиологических условиях в организме человека существует замкнутый цикл обмена железа, что позволяет минимизировать его потери. Основным источником эндогенного железа являются макрофаги печени и селезенки, где происходит распад старых эритроцитов. При длительно существующем отрицательном балансе железа может развиться железодефицитная анемия.

Причиной ЖДА является превышение потерь железа над его поступлением в организм. *Дефицит железа в организме провоцируют следующие факторы:*

- Хронические кровопотери. Это наиболее частая причина ЖДА. К отрицательному балансу железа в организме могут

привести избыточные ежесуточные (в течение месяца) потери крови в количестве 25-50 мл из ЖКТ. У большинства мужчин и у женщин в постменопаузе источником кровопотери являются кровотечения из желудочно-кишечного тракта (язва желудка и дуоденальная язва, рак желудка, рак толстой кишки, геморрой, грыжа пищеводного отдела диафрагмы, неспецифический язвенный колит, дивертикулез, прием нестероидных противовоспалительных препаратов). У женщин детородного возраста источником крово-потери обычно бывают меноррагии и метроррагии; к более редким причинам относят альвеолярные, носовые, почечные кровотечения, частое донорство, гемодиализ, телеангиоэктазы, геморрагические заболевания.

- Алиментарный дефицит железа. Возникает в результате недоедания или несбалансированного питания. Встречается у детей, находящихся на искусственном неполноценном вскармливании, у взрослых при скудном пищевом рационе, у строгих вегетарианцев, не использующих специальные пищевые добавки.
- Недостаточное поступление железа с пищей (наиболее богаты железом мясо, печень, яйца, овсяная, пшеничная, гречневая крупа, яблоки, черная смородина).
- Нарушение транспорта железа (дефицит трансферрина). Нарушение синтеза трансферрина может быть наследственным (атрансферринемия, встречается редко) и приобретенным: при нарушении белковообразовательной функции печени, при ответе острой фазы, при повышенной потере с мочой (протеинурия при нефропатиях).
- Повышение потребности в железе (многоплодие, растущий организм, беременность, лактация). Повышенный расход железа отмечается в ходе беременности, родов (до 650 мг железа при неосложненных родах и лактации).
- Нарушение всасывания (гастриты, энтериты, резекция части желудка и двенадцатиперстной кишки).
- Может наблюдаться врожденный дефицит железа у недоношенного ребенка или ребенка, рожденного от много рожавшей матери и имеющей ЖДА.

Потери железа могут происходить вследствие гемоглобинурии и гемосидеринурии при внутрисосудистом гемолизе.

Клиническая картина при ЖДА включает анемический и сидеропенический синдромы. При недостатке железа в организме отмечается снижение его содержания в плазме крови – *сидеропения (в норме 12-30 мкмоль/л),* что приводит к недостаточному образованию гемоглобина (в составе гемоглобина содержится 1,7-2,8 г железа) и ведет к гипохромии эритроцитов.

В связи с тем, что железо входит в состав железосодержащих ферментов (цитохромов, пероксидаз, каталазы), при железодефицитных анемиях нарушаются окислительно-восстановительные процессы в тканях, снижается антиоксидантная защита, что способствует активации окислительного повреждения клеток.

Рисунок 2.5. – Обмен железа и этиопатогенез железодефицитных анемий (по Уиллоуби М. (1981), с дополнениями)

Таким образом, кроме общих симптомов, при железодефицитной анемии развивается ***сидеропенический синдром***, который проявляется мышечной слабостью, истончением и выпадением волос, ломкостью ногтей (койлонихия), трофическими изменениями кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта (глоссит, гингивит, атрофический гастрит), изъязвлением в углах рта (ангулярный стоматит – «заеда»), нарушением аппетита, а также извращением вкуса и обоняния – pica chlorotica (употребление в пищу мела, глины, угля, картона), дисфагией, диспепсией и снижением иммунитета. Изредка в пищеводе могут появляться кольцевидные перепонки, суживающие его просвет (перепончатый стеноз пищевода, или синдром Пламмера-Винсона).

У девушек в период полового созревания сидеропенический синдром получил название «хлороз» (от греч. – зеленый), или «бледная немочь».

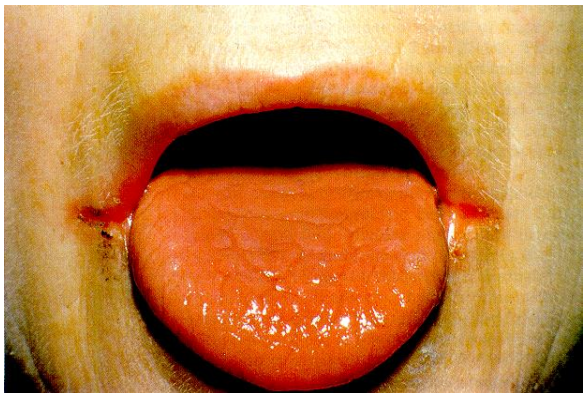


Рисунок 2.6. – Ангулярный хейлит и лакированный язык при дефиците железа

Койлонихии – ложкообразные (вогнутые) ногти

Лабораторные показатели, характеризующие состояние обмена железа в организме:

– показатели транспортного фонда железа;

– показатели запасов железа.

Показатели транспортного фонда железа:

– сывороточное железо (СЖ);

– общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС);

– латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС);

– коэффициент насыщения трансферрина (КНТ).

Таблица 2.4. – Лабораторные критерии железодефицитных состояний у детей

Показатель	Норма	Анемия железодефицитная
Гемоглобин (г/л): до 6 лет старше 6 лет	 >110 >120	 <110 <120
Цветовой показатель	0,86-1,05	<0,86
МСН (пг)	24-33	<24
МСНС (%)	30-38	<30
Железо сыворотки (мкмоль/л)	10,6-33,6	<14
ОЖСС (мкмоль/л)	40,6-62,5	>63
Коэффициент насыщения трансферрина (%)	>17	<15-16
Ферритин сыворотки (мкг/л)	>12	<12

Выделяют три последовательных этапа дефицита железа железодефицитной анемии – предлатентный, латентный дефицит железа и собственно железодефицитная анемия.

Предлатентный дефицит железа – состояние, предшествующее дефициту железа. Клинические симптомы отсутствуют. Уровень гемоглобина нормальный. Показатели транспортного фонда железа в норме. Снижены показатели запасов железа.

Латентный дефицит железа сопровождается сидеропеническим синдромом, обусловленным дефицитом железа в тканях. Анемия отсутствует, содержание гемоглобина нормальное.

Критерии диагностики латентного дефицита железа следующие: изменение показателей транспортного фонда железа (снижение железа сыворотки, повышение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки, нормальные или сниженные значения коэффициента насыщения трансферрина), снижение уровня ферритина сыворотки.

Диагностика железодефицитных анемий

Клинический анализ крови. Для ЖДА прежде всего характерно снижение уровня гемоглобина и гематокритного числа, в меньшей степени – эритроцитов.

В периферической крови отмечается пойкилоцитоз и анизоцитоз с преобладанием микроцитов – микроцитоз (MCV<80 фл), гипохромия (рис. 2.7).

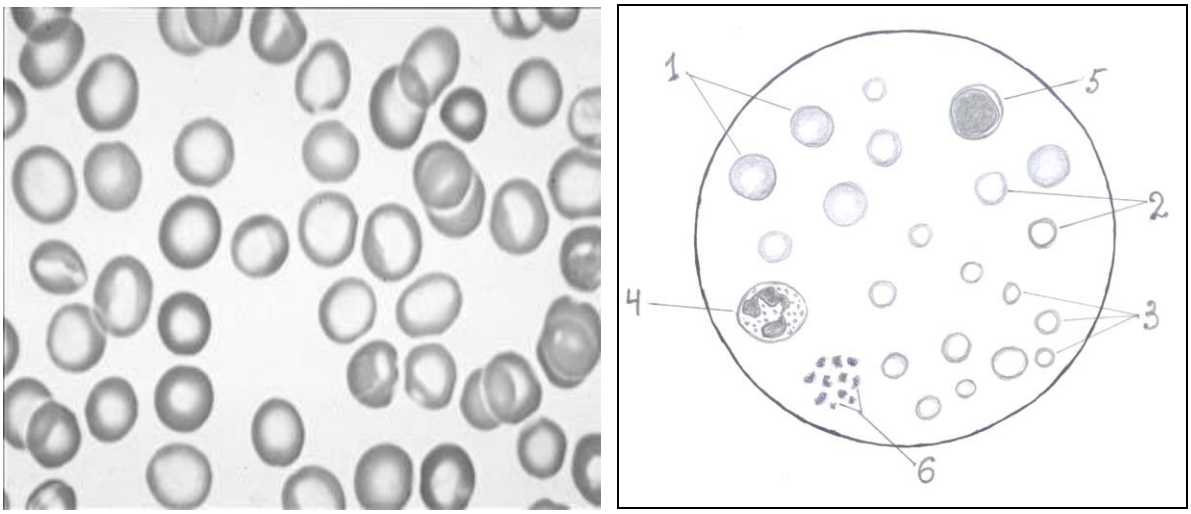


Рисунок 2.7. – Картина периферической крови с железодефицитной анемией

1 – эритроцит нормохромный;
2, 3 – эритроцит гипохромный, микроцит;
4 – сегментоядерный нейтрофил;
5 – лимфоцит;
6 – тромбоциты

Эритроциты бледные, с большим центральным просветлением, иногда центральное просветление в эритроците может быть увеличено настолько, что они приобретают вид пустых колец (анулоциты). Количество ретикулоцитов снижается (гипорегенераторная анемия).

При тяжелой ЖДА могут появиться единичные мишеневидные эритроциты (тороциты) и «карандашеподобные» эритроциты.

Индекс ретикулоцитов обычно меньше 2%. Несмотря на нормальное или повышенное количество ретикулоцитов (в %), анемия является гипорегенераторной, так как образование ретикулоцитов не адекватно степени анемии.

Количество тромбоцитов нормальное. У детей в ряде случаев может развиться тромбоцитопения. Содержание лейкоцитов

обычно в норме. Иногда наблюдается незначительная лейкопения за счет нейтропении (в результате снижения содержания железосодержащих ферментов в лейкоцитах).

Диагностика собственно ЖДА основывается на выявлении признаков анемии в общем анализе крови, морфологического исследования мазка периферической крови. Снижение уровня гемоглобина следует считать проявлением ЖДА только в том случае, если выявляется гипохромия (морфологически и по цветовым индексам), пониженный уровень ретикулоцитов и снижение транспортного фонда железа.

Биохимически отмечается уменьшение содержания железа в сыворотке до 1,8-7,2 мкмоль/л (сидеропения) и увеличение общей железосвязывающей способности (в норме 40,6-62,5 мкм/л) как следствие компенсаторного повышения концентрации трансферрина). Насыщение трансферрином (КНТ) снижается до 15% и ниже.

Лечение ЖДА должно быть направлено на устранение нарушения поступления и всасывания железа в организм, лечебное питание, восполнение депо железа и проведение противорецидивной терапии, поддерживающей уровень железа в организме.

Другие причины дефицита железа заключаются в невозможности его перераспределения из депо в плазму (железоперераспределительные анемии), а также в невозможности включения железа в гем (порфиринодефицитные анемии).

Железоперераспределительные анемии. Занимают второе место по распространенности среди всех анемий. Развиваются при хронических инфекционных, ревматических заболеваниях, опухолях. Обусловлены нарушением перемещения железа из депо в плазму крови.

Основная доля эндогенного железа поступает в клетки гемопоэза путем его реутилизации из разрушающихся эритроцитов. В ряде случаев клетки депо (макрофаги селезенки, печени, костного мозга) прочно удерживают железо, поэтому механизм реутилизации нарушается.

Развивается перераспределительный дефицит железа с нарушением эритропоэза и развитием анемии.

В периферической крови отмечается анемия с умеренной гипохромией эритроцитов.

Сидероахрестические (порфиринодефицитные) анемии

Сидероахрестические (порфиринодефицитные) анемии развиваются из-за низкой активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, входящих в состав гема (порфириях).

Анемия хронических заболеваний

К данной группе анемий относятся анемии, развивающиеся при заболеваниях, в основе которых лежит воспаление с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, что ведет к железодефицитному эритропоэзу.

По частоте встречаемости анемия хронических заболеваний занимает второе место после ЖДА. Наиболее часто к развитию анемии приводят инфекционные (остеомиелит, инфекционный эндокардит, абсцесс лёгкого, пневмония) и неинфекционные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, тяжелая травма, ожоги), злокачественные новообразования.

Анемии, связанные с дефицитом некоторых других химических элементов

К нарушению эритропоэза может привести дефицит меди, цинка и др. Медь – второй после железа по значению для гемопоэза химический элемент, который выполняет роль кофактора ряда ферментов: полифенолоксидазы, тирозиназы, цитохромоксидазы, лактазы, моноаминооксидазы. Стимулирует созревание ретикулоцитов, повышает захват железа трансферрином, что необходимо для включения железа в гем и синтеза гемоглобина.

В развитии эритрона принимают участие никель, молибден, которые входят в состав ферментов пуринового обмена, марганец – в состав амино-ацил-т-РНК-синтетаз, селен – в состав антиоксидантной системы.

Наряду с химическими элементами большую роль в эритропоэзе играют витамины ($B_{12,}$ фолиевая кислота, аскорбиновая кислота и др.). Один из видов дефицитных анемий – витаминдефицитные анемии.

Витамин B_{12}-дефицитная анемия относится к анемиям, связанным с нарушением синтеза ДНК и РНК в клетках предше-

ственниках миелопоэза. Впервые описана Аддисоном (1849 г.), а затем Бирмером (1872 г.).

В продуктах питания витамин B_{12} (цианокобаламин), или «внешний фактор Кастла», связан с белком.

Для физиологического поглощения витамина 40-80 мкг B_{12} из пищи обязательное условие – наличие достаточного количества внутреннего фактора – термолабильного, щелочеустойчивого гликопротеина, секретируемого париетальными клетками дна и тела желудка.

Витамин присутствует в продуктах животного происхождения. Достаточное количество витамина находится в молоке и яйцах, что обеспечивает суточную потребность (1-2 мкг). При смешанной диете поступает до 20 мкг витамина $B_{12.}$ Поэтому дефицит витамина может развиться только у строгих вегетарианцев. Запасы витамина B_{12} в организме находятся в печени и составляют около 2-3 мг, их достаточно на 3-6 лет.

В желудке витамин B_{12} освобождается от белка и связывается с синтезируемым париетальными клетками гликопротеином – «внутренним фактором Кастла», что позволяет образовавшемуся комплексу всасываться в тонкой кишке. При наличии внутреннего фактора из пищи всасывается 70% кобаламинов, при отсутствии – только 1-2% посредством простой диффузии.

В крови витамин B_{12} транспортируется в соединении с белком транскобаламином-II, который доставляет его в печень, костный мозг, головной мозг и другие органы.

Основные причины B_{12}-дефицитных анемий:

– нарушение поступления витамина в организм при вегетарианском питании, рождение детей от матерей с дефицитом витамина B_{12};

– нарушение усвоения витамина B_{12} в организме: при опухолях, хронических атрофических заболеваниях желудка и тонкого кишечника, после резекции данных органов, при токсическом действии высоких доз этанола на слизистую оболочку желудка, врожденном нарушении продукции «внутреннего фактора Каста» либо его недостатке при образовании аутоантител к данному фактору, «конкурентного» использования цианокобаламина паразитами (широкий лентец, власоглав) и микроорганизмами;

– нарушение транспорта витамина B_{12} из-за снижения образования транскобаламина или появления антител к нему;

– повышенный расход витамина вследствие многоплодной беременности, гемолитической анемии, злокачественных новообразований,

– снижение запасов витамина B_{12} вследствие цирроза печени;

– нарушения утилизации витамина костным мозгом (при эритромиелозе).

Алиментарные формы заболевания развиваются редко. Собственных депонированных запасов (2-5 мг) витамина B_{12} при его физиологических потерях человеку хватает на несколько лет, т. к. ежедневная потребность в нем составляет 0,002 мг, а содержание витамина B_{12} в продуктах животного происхождения в 15 раз больше потребности в нем. При нарушении поступления его с пищей дефицит может проявиться через 2-3 года (по данным ряда авторов – через 5-10 лет).

Витамин B_{12} имеет две коферментные формы: метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин.

Метилкобаламин участвует в обеспечении нормального (эритробластического) кроветворения в результате образования из фолиевой кислоты (фолата) тетрагидрофолиевой кислоты (тетрагидрофолата), необходимой для образования тимидинмонофосфата, который включается в ДНК эритрокариоцитов, а также в ДНК других быстропролиферирующих клеток (эпителий кишечника, семенников).

Недостаток витамина B_{12} приводит к нарушению синтеза и структуры ДНК, что уменьшает количество митозов в эритропоэзе (рис. 2.8). В результате клетки эритроидного ростка увеличиваются в размерах (мегалобласты и мегалоциты), резко уменьшается их количество и продолжительность жизни.

При B_{12} авитаминозе эритропоэз протекает по мегалобластическому типу. При этом родоначальником образованных de novo эритроцитов – мегалоцитов – является мегалобласт (аналог эритробласта).

Мегалобласты – крупные клетки, в 2-4 раза превышающие размер эритробласта. Цитоплазма их нередко гиперхромна, ядра – относительно большие, с нежной сетевидной структурой,

бедные хроматином. При созревании мегалобласта ядро распадается на фрагменты, часть которых выталкивается из клетки, а часть лизируется. Поэтому в цитоплазме мегалобластов часто видны тельца Жолли (остатки ядра) и остатки нуклеолеммы (кольца Кебота) – тонкие колечки или фигуры в виде восьмерки. Тельца Жолли в эритроцитах мазка крови видны в виде точечных включений, окрашивающихся по Романовскому-Гимза в ярко-красный цвет, обычно в эритроците их не более 1-2.

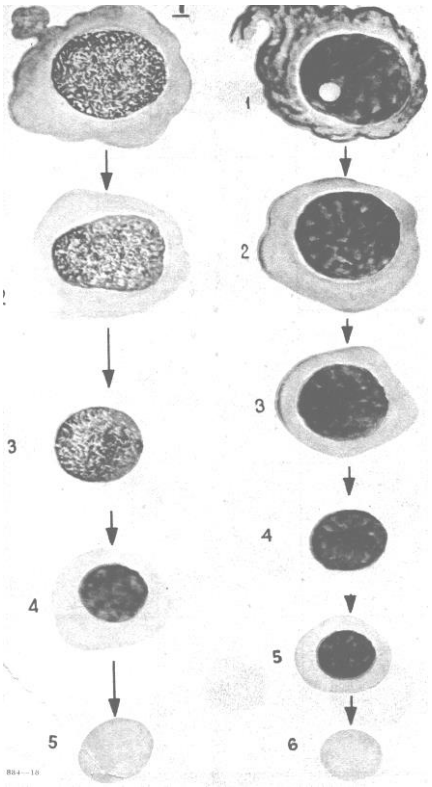
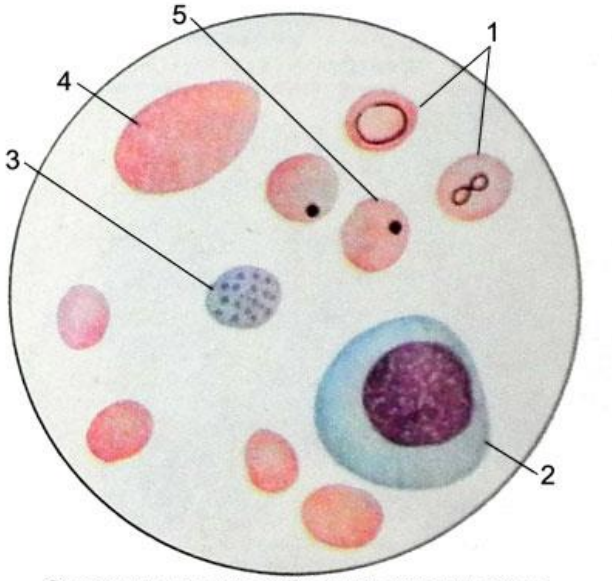


Рисунок 2.8. – Нормальный (эритробластический) тип кроветворения (справа) **и патологический (мегалобластический)** (слева)



Элементы патологической регенерации эритроцитов
1 - эритроциты с кольцами Кебота; 2 - мегалобласт; 3 - эритроцит с базофильной зернистостью; 4 - мегалоцит; 5 - эритроцит с тельцами Жолли

Рисунок 2.9. – Картина крови при B_{12}- и фолиеводефицитной анемии (по Абрамовой М. Г. (1985), в модификации)

Зрелый эритроцит – мегалоцит – отличается от нормоцита большим диаметром (12-20 мкм), более интенсивной окраской и цветовым показателем – 1,4-1,8 (гиперхромия).

Кроме витамин B_{12}-дефицитной анемии и фолиеводефицитной анемии мегалобластическими могут быть анемии при миелодиспластическом синдроме, иногда при синдроме Леша-Нихена,

на фоне применения некоторых лекарств (противосудорожных, ингибиторов синтеза ДНК, длительном лечении цитостатическими препаратами).

Витамин B_{12}-дефицитная анемия характеризуется крайне низким содержанием эритроцитов и гемоглобина, анизоцитозом, пойкилоцитозом, лейкопенией, тромбоцитопенией, гиперсегментацией ядер нейтрофилов.

При витамин B_{12}-дефицитной анемии развиваются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта («полированный» язык вследствие атрофии его сосочков, атрофический глоссит Гунтера (рис. 2.10), стоматит, гастроэнтероколит), которые обусловлены нарушением деления и созревания эпителиоцитов слизистой оболочки ЖКТ.

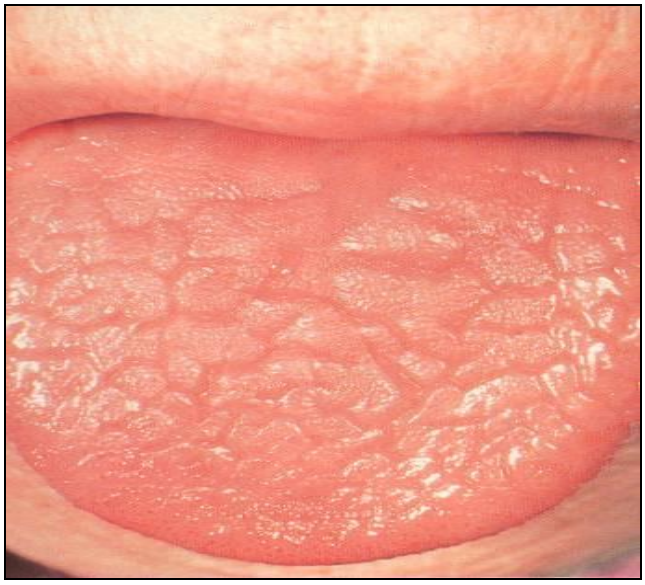


Рисунок 2.10. – Гунтеровский глоссит

Другая коферментная форма витамина B_{12} – 5-дезоксиаденозилкобаламин – катализирует превращение метилмалоновой кислоты в янтарную кислоту. Дефицит янтарной кислоты, которая необходима для образования миелина канатиков спинного мозга, а также накопление токсичных метилмалоновой и пропионовой кислот приводит к развитию неврологического синдрома с признаками фуникулярного миелоза – нарушением чувствительности (парестезии, болевые ощущения); вторичными двигательными (шаткая походка, а также психическими расстройствами (бред, галлюцинации).

Антитела (АТ) к париетальным клеткам желудка присутствуют примерно у 90% пациентов с пернициозной анемией. Диагностическая ценность тестов, определяющих эти АТ, состоит в использовании их для скрининга пациентов, у которых выявлена предрасположенность к пернициозной анемии. Исследование АТ к париетальным клеткам желудка более чувствительно, но менее специфично для пернициозной анемии, чем исследование АТ к внутреннему фактору. Антитела к внутреннему фактору обнаруживаются у 50-70% пациентов с пернициозной анемией и являются высоко специфичными (у здоровых лиц они отсутствуют), но могут присутствовать у 3-6% людей с гипертиреозом и сахарным диабетом I типа. Существуют два типа АТ к внутреннему фактору: АТ I типа блокируют кобаламинсвязывающий сайт на молекуле внутреннего фактора, предотвращая связывание витамина, АТ II типа – другой сайт на молекуле внутреннего фактора, участвующий в связывании комплекса внутренний фактор-кобаламин с рецепторами кишечника.

Клинический анализ крови. Количество эритроцитов снижается в большей степени, чем содержание гемоглобина.

Анемия гиперхромная. Величина ЦП увеличивается более 1,05; MCH>35 пг, при этом наблюдаются гиперхромные эритроциты – эритроциты без центрального просветления.

В мазке анизоцитоз (RDW>14,5%), макроцитоз (MCV>100 fl, в ряде случаев >120 fl), присутствуют мегалоциты, макроциты, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кебота. Возможно наличие базофильной пунктации в цитоплазме эритроцитов. Могут появляться единичные мегалобласты и нормоциты (на фоне обострения, при тяжелой анемии).

Количество ретикулоцитов обычно низкое, реже – в норме.

Количество тромбоцитов снижается, при этом они часто представлены крупными формами (до 7-8 мкм).

Количество лейкоцитов снижено (нейтропения). Палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы представлены крупными формами. Характерно наличие полисегментированных нейтрофилов на фоне дефицита молодых клеток *(сдвиг лейкоцитарной формулы вправо*); число сегментов в ядре может достигать 10-12 (норма 3-5).

В сыворотке крови характерно снижение содержания витамина B_{12}. Отмечается увеличение концентрации свободного билирубина, активности лактатдегидрогеназы.

Фолиеводефицитные анемии

Соединения фолиевой кислоты (фолаты, фолацин) содержатся в большом количестве в печени, мясе, дрожжах, шпинате. Суточная потребность взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 100-400 мкг. При дефиците поступления запасы ее в организме (5-20 мг) исчерпываются в течение 3-4 месяцев.

Коферментная форма фолиевой кислоты – тетрагидрофолиевая кислота необходима для образования тимидинмонофосфата, синтеза глутаминовой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований, участвует в функционировании мозга.

Картина периферической крови и клинические проявления аналогичны таковым при B_{12}-дефицитной анемии, но отсутствуют гастроэнтероколический и неврологический синдромы. Развитие глоссита и атрофического гастрита не характерно. При избирательном дефиците только фолатов неврологических нарушений не наблюдается, так как в метаболизме метил-малонилКоА фолаты не участвуют. Дефицит фолиевой кислоты приводит к аналогичным изменениям в крови и желудочно-кишечном тракте, которые характерны для B_{12}-дефицитной анемии при отсутствии неврологического синдрома.

Дефицит фолиевой кислоты развивается редко. Причинами дефицита может быть диета, бедная зеленью, свежими фруктами, овощами, нарушением всасывания фолацина (кишечная мальабсорбция, алкоголизм, прием барбитуратов, гастрэктомия), повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность, кормление грудью), ранний детский возраст, слишком активное кроветворение (при гемолитической анемии), болезни кожи, гемобластозы, блокирование перехода фолиевой кислоты в тетрагидрофолат под влиянием аминоптерина, метотрексата (ингибиторы дигидрофолатредуктазы). Дисбактериоз способствует дефициту фолиевой кислоты, так как значительная часть фолиевой кислоты образуется микроорганизмами кишечника.

Недостаточность фолиевой кислоты в организме вызывает нарушения процесса синтеза и структуры ДНК, что обуславливает переход от нормобластического типа кроветворения к мегалобластическому.

Клинический анализ крови. Отмечают те же признаки, что и при B_{12} дефицитной анемии, степень выраженности их обычно меньше. Повышение ЦП и MCH>35 пг (гиперхромия), MCV>100 фл. Макроцитоз, мегалоцитоз.

В костном мозге отмечается гиперплазия красного кроветворного ростка. Характерно появление большого количества мегалобластов.

При биохимическом исследовании в анализе крови отмечается выраженное снижение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах и сыворотке крови. При фолиеводефицитной анемии значительно увеличивается выделение форминглутаминовой кислоты с мочой при нормальной экскреции метилмалоновой кислоты. Фолиеводефицитную анемию дифференцируют с B_{12}-дефицитной анемией.

Развитие мегалобластических анемий возможно не только по причине дефицита витамина B_{12} и (или) фолиевой кислоты, а также может быть случаем наследственного (рецессивного) нарушения активности ферментов, необходимых для синтеза фолиевой, оротовой, адениловой, гуаниловой и, возможно, некоторых других кислот, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Проявления указанных анемий в большинстве своем такие же, как при витамин B_{12}-дефицитной анемии.

Анемии вследствие других гиповитаминозов

Витамин B_2 (рибофлавин) играет важную роль в функционировании эритроцитарной глутатионредуктазы, предохраняющей эритроциты от аутоокисления. Недостаток витамина B_2 проявляется анемией, особенно у недоношенных и грудных детей.

Витамин B_6 (пиридоксин) используется как кофактор дегидрогеназы δ-аминолевулиновой кислоты, участвующей в начальных этапах синтеза гема, а также некоторых других ферментах порфиринового обмена. При алкоголизме из-за ускорения разрушения витамина B_6 вследствие действия ацетальде-

гида отмечается нарушение утилизации железа костным мозгом, развивается гемохроматоз.

Витамин Н (биотин) как кофермент карбоксилаз, а также ***витамин С*** – компонент редокс-системы глутатиона влияют на резистентность эритроидных клеток к аутоокислению и при их дефиците может наблюдаться анемия.

Витамин Е (токоферол) участвует в сдерживании процесса эритродиереза (разрушения эритроцитов), вызываемого активными формами кислорода.

Белок-дефицитные анемии

Дефицит белка развивается при голодании или преимущественно при углеводном вскармливании детей, что приводит к нарушению синтеза глобина и белковых транспортных соединений, снижению образования эритропоэтина и ингибированию эритропоэза, а также к недостаточной выработке гормонов и ферментов (тканевых и желудочно-кишечного тракта). Следствием являются нарушения переваривания и всасывания, в том числе железа, меди и других микроэлементов, а также витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Поэтому белок-дефицитная анемия всегда сопровождается недостатком и других гемопоэтических факторов и является полидефицитной.

Нарушение эритропоэза может быть вызвано дефицитом незаменимых аминокислот (гистидин, изолейцин, триптофан, лизин).

Дизэритропоэтические анемии

Дизэритропоэтические анемии – следствие нарушения созревания клеток-предшественников эритропоэза (неэффективный эритропоэз).

Первичные дизэритропоэтические анемии ассоциированы с дисфункцией механизма временной остановки ядерного деления при гемоглобинизации созревающих клеток-предшественников. Это сопровождается недостаточным образованием зрелых эритроцитов вследствие нарушения митозов и образования поверхностных гликопротеинов в эритроидных клетках, их избыточная гибель.

Манифестация обычно отмечается к 10 годам жизни и включает желтуху, изменения скелета (оксицефалия, высокое небо и др.), спленомегалию, иногда – образование билирубиновых камней (холелитиаз). Тяжелые формы болезни сопровождаются гемосидерозом вследствие избытка железа в организме.

Гипо-, а- и метапластические анемии

Развиваются вследствие либо наследственных дефектов гемопоэтических клеток (первичные), либо при воздействии на костный мозг физических, химических, биологических факторов (вторичные, или приобретенные, анемии).

Наследственные апластические анемии:

– панцитопения (с врожденными пороками развития – тип Фанкони; без врожденных пороков развития – тип Эстрена-Дамешека);

– анемия с парциальным поражением эритроидного ростка (Блекфена-Даймонда).

Приобретенные апластические анемии: развиваются под действием физических (ионизирующее излучение), химических (левомицетин, бутадион, цитостатики, бензол, мышьяковистые соединения, инсектициды), биологических (вирусы, антиэритроцитарные антитела и цитотоксические Т-лимфоциты) факторов, которые вызывают гипоплазию костного мозга, способствуют нарушению синтеза ДНК, белка в стволовых клетках вследствие изменения их физико-химического микроокружения либо отмены иммунологической толерантности.

Вследствие нарушения пролиферации стволовых клеток, как правило, в периферической крови развивается панцитопения с резким снижением количества ретикулоцитов (арегенераторная анемия).

Диагностика апластических анемий

Клинический анализ крови. У 80% пациентов выявляется абсолютная панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Отмечается снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина до 20-80 г/л. Анемия нормохромная (величина

ЦП не изменяется), нормоцитарная. В редких случаях может быть макроцитоз.

Обязательное условие – определение содержания ретикулоцитов, в том числе скорректированного по уровню гематокрита.

Нейтропения (количество нейтрофилов менее $1,5\times10^9$/л).

Выраженная тромбоцитопения (менее 100×10^9/л, до $10\text{-}20\times10^9$/л).

Анемии, развивающиеся при вытеснении клеток нормального эритропоэза опухолевыми при лейкозе либо метастазах опухоли в костный мозг, носят название **метапластических**.

Дисрегуляторные анемии

Вызваны нарушением гуморальных механизмов регуляции эритропоэза, преимущественно вследствие дефицита эритропоэтина. Данный механизм развития характерен для хронических инфекционных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани (ревматизм, системная красная волчанка и др.), опухолей (множественная миелома, рак яичников и др.) и заболеваний внутренних органов: хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз и других.

При хронической почечной недостаточности наряду с дефицитом эритропоэтина имеет место токсическое влияние на эритроциты продуктов азотистого обмена, действие ингибиторов эритропоэтина – фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-1, γ-интерферона, секретируемых активированными макрофагами.

При лабораторном исследовании выявляется нормохромная, реже – гипохромная анемия. Количество ретикулоцитов обычно нормальное или незначительно сниженное.

Гемолитические анемии

Общая характеристика гемолитических анемий

Гемолитические анемии (ГА) составляют большую группу анемий, главным патогенетическим фактором возникновения которых является укорочение срока жизни эритроцитов до 15 дней и меньше (в норме 120 дней). Преобладание процесса разрушения эритроцитов над их продукцией. Гемолитические анемии чаще встречаются в детском возрасте.

В норме постоянно происходит физиологическое разрушение эритроцитов вследствие их естественного старения. Продолжительность жизни эритроцитов составляет в среднем 120 дней. В норме основная масса эритроцитов (90%) разрушается путем фагоцитоза макрофагами селезенки, печени и красного костного мозга (внутриклеточный гемолиз). При этом гемоглобин подвергается превращению в билирубин, затем – в уробилин и стеркобилин и выводится с мочой и калом. Оставшиеся 10% эритроцитов разрушаются непосредственно в крови (внутрисосудистый гемолиз). Свободный гемоглобин связывается с белком плазмы – гаптоглобином, после чего этот комплекс разрушается макрофагами печени и селезенки.

Преждевременное разрушение эритроцитов осуществляют преимущественно клетки системы мононуклеарных фагоцитов (внутриклеточный гемолиз). В некоторых случаях лизис эритроцитов усиливается в сосудистом компартменте (внутрисосудистый гемолиз). При большинстве приобретенных гемолитических анемий имеет место усиленный внутрисосудистый гемолиз вследствие действия экзоэритроцитарных факторов, тогда как наследственные формы чаще имеют усиленный внутриклеточный гемолиз, обусловленный эндоэритроцитарными причинами.

При активации внутрисосудистого гемолиза в крови увеличивается количество свободного гемоглобина выше 0,04 г/л. При этом гемоглобин быстро связывается с гаптоглобином, что приводит к снижению уровня гаптоглобина в сыворотке крови (гипогаптоглобинемия). Гемоглобин, не связанный с гаптоглобином, превращается в метгемоглобин.

При патологическом внутрисосудистом гемолизе гаптоглобинсвязывающая способность истощается, и гемоглобин выделяется через почки с мочой, окрашивая ее в красно-коричневый цвет. Реабсорбированный гемоглобин, превращаясь в гемосидерин, вызывает гемосидероз почечных канальцев. Вследствие инициирования трехвалентным железом свободно-радикального окисления развивается некробиоз канальциевого эпителия и его слущивание в мочу, страдает функция почек.

При внутрисосудистом гемолизе может повышаться уровень метальбумина, соединения, образованного свободными группами гема из метгемоглобиновых комплексов и альбумином.

При внутриклеточном гемолизе возрастает уровень преимущественно неконъюгированного билирубина (>17 мкмоль/л), стеркобилина кала и уробилина мочи. При этом гемолитические анемии сопровождаются желтухой, т. е. характерным окрашиванием склер, слизистых, кожи пациента вследствие избытка в крови и отложения в тканях непрямого билирубина (при превышении уровня общего билирубина 85,5 мкмоль/л). Избыток билирубина экскретируется ЖКТ в виде стеркобилина, придающего фекалиям темный цвет. Повышается вероятность образования в желчном пузыре и желчных протоках пигментных камней (холелитиаз).

По регенераторной способности ГА относятся к регенераторным и гиперрегенераторным анемиям с нормобластическим типом кроветворения.

При хронических гемолитических анемиях эритропоэз может возрастать в 5-7 раз, если нет недостатка в поставке железа и незаменимых аминокислот. В этом случае жир костного мозга замещается эритроидными клетками, и неактивный «желтый» костный мозг становится «активным» красным.

Для острых ГА характерна интоксикация продуктами гемолиза с развитием интоксикационного синдрома, который характеризуется резким подъемом температуры, гемоглобинурией, острой почечной недостаточностью, гиперкалиемией с аритмическими нарушениями, тромбогеморрагическим синдромом, шоком вследствие развития системного воспалительного ответа.

Хронический гемолиз характеризуется чаще слабой желтухой, характерными изменениями лица (facies hemolytica) в виде увеличения мозгового черепа с лобными и теменными выступами, выступающими скуловыми костями с уплощением носа, широко поставленными глазами, неправильным прикусом зубов. Деформация костей при хронических ГА обусловлена гиперплазией и гиперфункцией красного костного мозга. Во многих случаях отмечается спленомегалия, гепатомегалия вследствие экстрамедуллярного гемопоэза.

Для хронических ГА характерны хронические язвы нижних конечностей вследствие микроэмболии агрегатами эритроцитов.

Течение многих хронических анемий является кризовым, т. е. на фоне хронически усиленного гемолиза под влиянием разных факторов происходят резкие изменения картины крови с обострением основной симптоматики или присоединением новых проявлений. Кризы могут возникать спонтанно либо под воздействием лечения или вирусных инфекций.

Возможно возникновение апластических, мегалобластических, окклюзионных и секвестрационных кризов.

Апластические кризы обусловлены внезапной недостаточностью костного мозга, чаще вследствие вирусной инфекции (парвовирус B_{19} – возбудитель инфекционной эритемы новорожденных). Подозрением на апластический криз является утрата ретикулоцитоза и гипохромии.

Причиной ***мегалобластических кризов*** является вторичный дефицит фолатов из-за усиленного эритропоэза и потерь фолацина (производного фолиевой кислоты) с мочой.

Механизм ***окклюзионного криза*** связан с гипоксической или стрессорной провокацией агрегации эритроцитов и соответствующими микроциркуляторными нарушениями в разных органах (лёгкие, селезенка, почки, мозг).

При ***секвестрационном кризе*** развивается внезапная спленомегалия вследствие переполнения органа кровью.

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) гемолитические анемии.

Гемолитические анемии могут быть первичными (наследственными) и вторичными (приобретенными), рисунок 2.11.

Наследственные гемолитические анемии относятся к эндоэритроцитарным и, согласно классификации Стокмена (1992), возникают в результате наследования дефектов:

- структуры мембран эритроцитов (мембранопатии);
- молекулы гемоглобина (гемоглобинопатии);
- ферментов (ферментопатии, или энзимопатии).

Мембранопатии обусловлены генетическим дефектом структуры мембраны или цитоскелета эритроцитов.

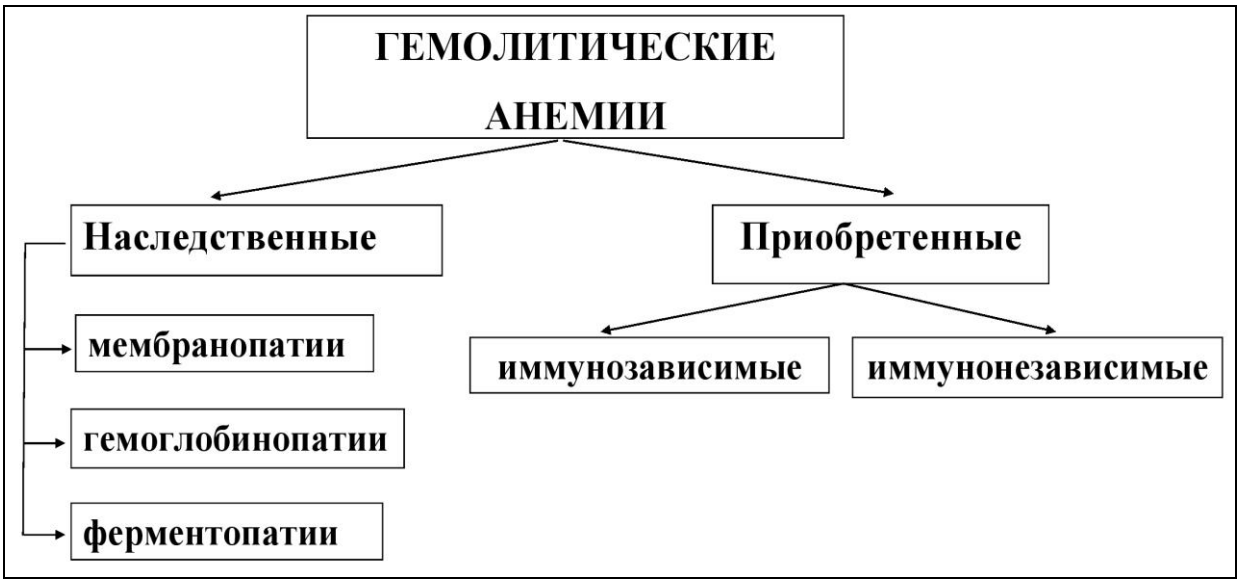


Рисунок 2.11. – Классификация гемолитических анемий

Клеточная мембрана эритроцита состоит из липидного бислоя, на ее поверхности экспрессированы антигены. Цитоскелет эритроцитов состоит из белков: спектрина, актина, белка полос 4.1, 4.2 и анкирина. Цитоскелет обеспечивает эритроциту двояковогнутую форму и необходимую деформируемость, что позволяет ему проходить через отверстия диаметром 2,5-3 мкм.

Выделяют белковозависимые и липидозависимые мембранопатии.

К белковозависимым мембранопатиям относят:

- наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара);
- наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз);
- наследственный и приобретенный стоматоцитоз;
- наследственный пиропойкилоцитоз.

Болезнь Минковского-Шоффара (микросфероцитоз) – вторая по распространенности среди всех наследственных ГА, наследуется аутосомно-доминантно и встречается только среди представителей белой расы. Заболевание чаще выявляется в детском и юношеском возрасте. Гетерогенная группа мембранопатий, обусловленная снижением содержания и изменением структуры мембранных белков эритроцитов (α- и β-спектрина, анкирина). Реже болезнь вызвана дефектами других подмембранных

белков цитоскелета – паллидина (протеина 4.2) и итегрального белка третьей полосы.

В результате этих нарушений снижается способность спектрина к полимеризации, а эритроцитов – удерживать двояковогнутую форму. Увеличивается связывание ионов кальция цитоскелетными белками, повышается поступление ионов натрия и кальция в эритроциты, развивается перегрузка калий-натриевого насоса, повышается утилизация АТФ, что требует активации гликолиза. Недостаточная АТФ-азная активность в цитоплазматической мембране приводит к большему поступлению в эритроциты натрия и воды, они приобретает сферическую форму, уменьшается осмотическая стойкость эритроцитов. В межсинусовых пространствах селезенки, где содержание глюкозы снижено по сравнению с кровью, эритроциты еще больше набухают, способность к деформации значительно снижается. При движении через узкое сосудистое русло пульпы такие эритроциты повреждаются и теряют часть мембраны, края мембраны эритроцита соединяются и он вновь поступает в кровяное русло. При каждом прохождении клеток через селезенку уменьшается их диаметр (до 5,4 мкм), развивается микросфероцитоз (рис. 2.12). Снижение деформируемости микросфероцитов приводит к их внутриклеточному гемолизу (в синусоидах селезенки), развивается спленомегалия. Продолжительность жизни микросфероцитов составляет 8-15 суток. Гемолитические кризы возникают под воздействием холода, при эмоциональном стрессе, беременности, инфекциях. Это заболевание – одна из важнейших причин врожденной гемолитической желтухи.

Распространенность наследственного микросфероцитоза среди белого населения Северной Европы достигает 1:5000. Аутосомно-доминантный тип наследования наблюдается в 75% случаев. Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования встречаются гораздо реже, но протекают в значительной степени тяжелее.

Симптомы и клинические проявления заболевания крайне вариабельны, зависят от тяжести и возраста. Достаточно редко болезнь начинается с самого рождения и сопровождается тяжелой желтухой. При манифестации в детском возрасте выявляются

аномалии развития (башенный череп, «готическое небо», микрофтальмия, укорочение мизинца). У большинства пациентов болезнь проявляется легкой или умеренной хронической анемией: костномозговое кроветворение почти полностью компенсирует преждевременную гибель эритроцитов. Характерный признак – увеличение селезенки – спленомегалия.

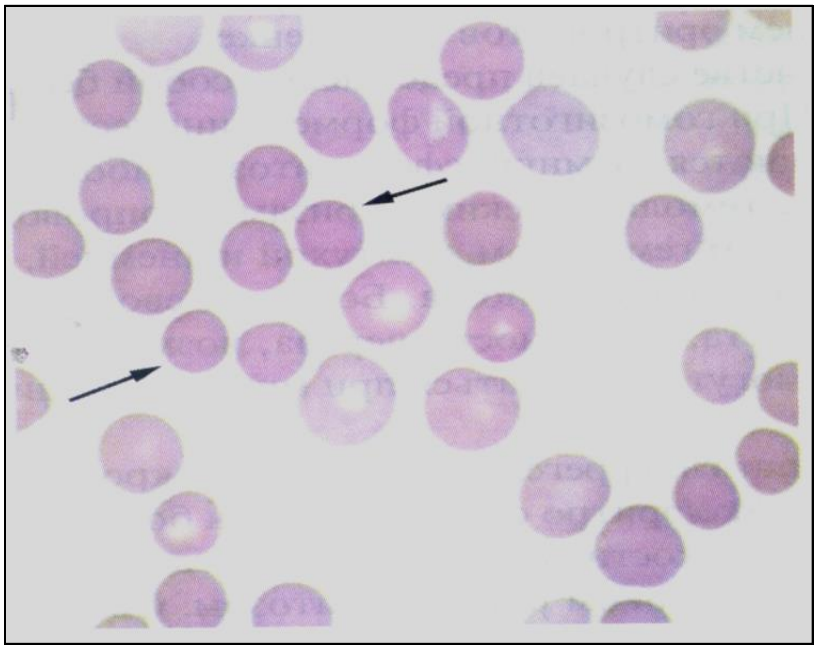


Рисунок 2.12. – Микросфероцитоз. Болезнь Минковского-Шоффара
(по Ершову В. И., 2008)

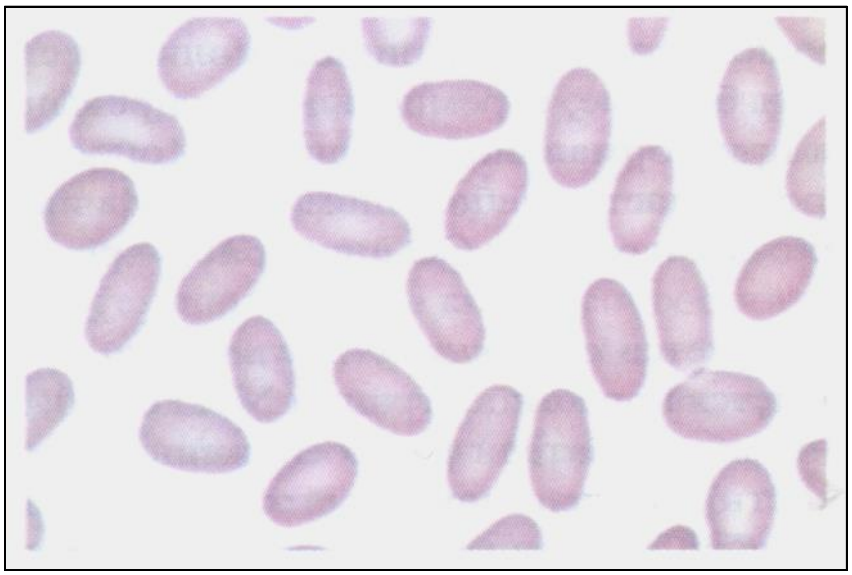


Рисунок 2.13. – Овалоцитоз. Периферическая кровь
(по Ершову В. И., 2008)

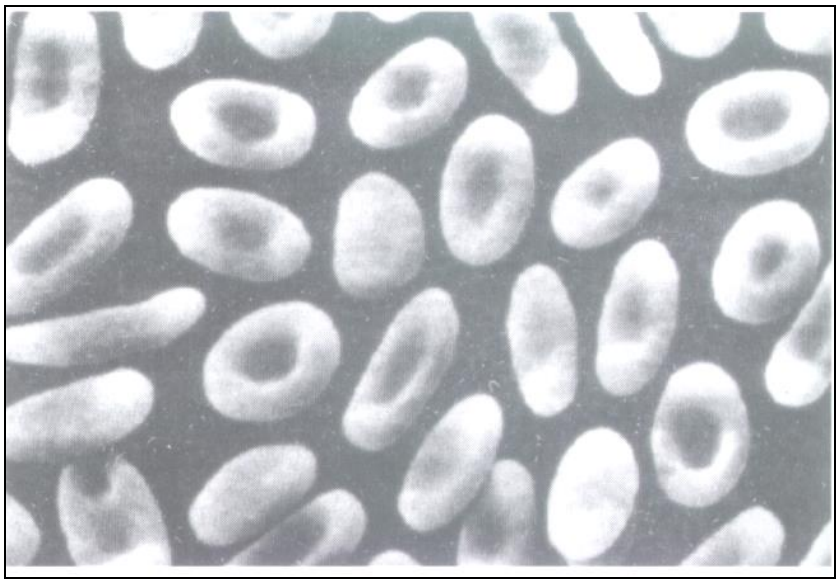


Рисунок 2.14. – Овалоцитоз.
Сканирующая электронная микроскопия
(по Ершову В. И., 2008)

Бактериальная или вирусная инфекция может привести к угнетению кроветворного ростка (апластический криз) либо к массивному разрушению эритроцитов (гемолитический криз). Образование пигментных камней может проявляться симптомами желчной колики.

Центральное место в клинической картине занимают три ведущих симптома (триада Шоффара): желтуха, бледность кожи и слизистых, спленомегалия (у 75-80% пациентов). В тяжелых случаях повышенному гемолизу эритроцитов будет препятствовать спленэктомия.

Стоматоцитоз. В основе заболевания лежит нарушение структуры мембраны, обусловленное отсутствием белка, несущего резус-антиген (Rh null синдром). В центре эритроцита имеется светлый участок в виде полосы, напоминающей рот (от греч. stoma – рот) (рис. 2.15). Заболевание наследуется аутосомно-доминантно.

Причинами приобретенного стоматоцитоза могут быть: алкоголизм, злокачественные опухоли, сосудистые заболевания и болезни желчных путей, действие некоторых лекарственных препаратов.

К липидозависимым мембранопатиям относят наследственный акантоцитоз.

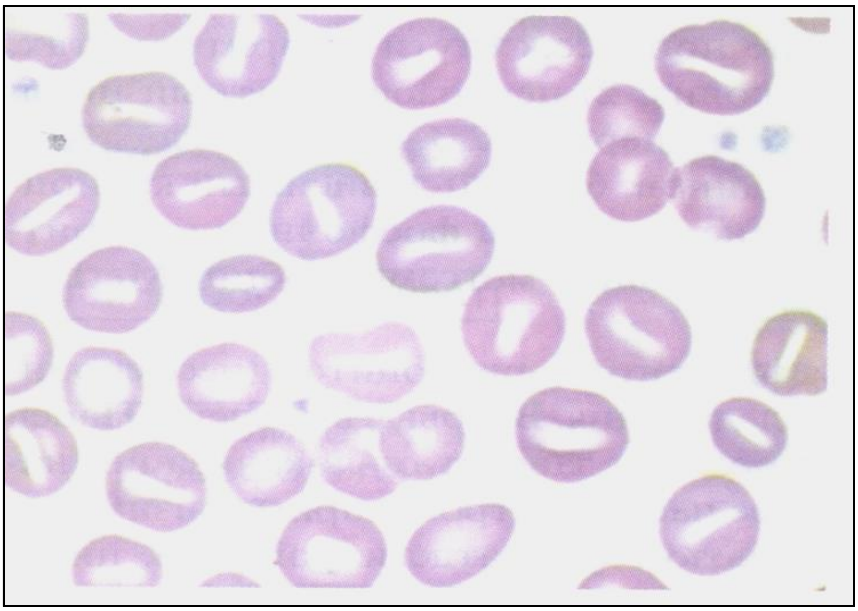


Рисунок 2.15. – Стоматоцитоз
(по Ершову В. И., 2008)

Акантоцитоз наследуется аутосомно-рецессивно, связан с нарушением липидного обмена. При этом содержание триглицеридов и фосфолипидов в крови снижается, что отражается на липидном составе мембран эритроцитов, приводя к снижению их текучести и к изменению формы клеток. Эритроциты приобретают характерные выпячивания мембраны (шпоровидные клетки) (рис. 2.16).

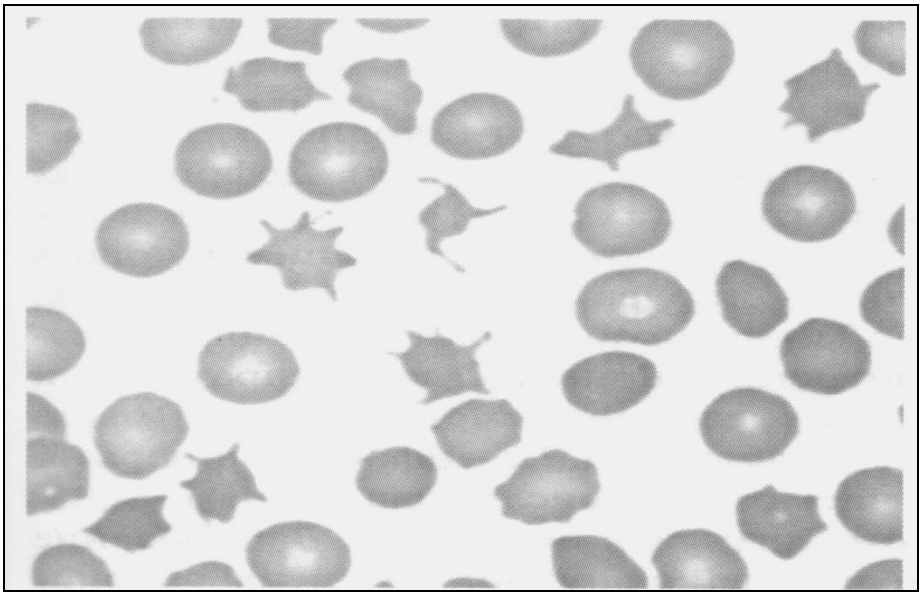


Рисунок 2.16. – Акантоцитоз
(по Ершову В. И., 2008)

Этиология синдрома может быть разнообразной: наследственная абетта-липопротеинемия (врожденный акантоцитоз, наследственный дефицит фосотидилхолин-холестерол-ацил-трансферазы; врожденное увеличение фосфотидилхолина (лецитина), пароксизмальная ночная гемоглобинурия) приобретенные нарушения липопротеинового метаболизма (при печеночной недостаточности, стеаторее, авитаминозе Е, голодании, гипотиреозе).

Недостаточное содержание мембранных липидов снижает устойчивость эритроцитов к оксидантам и способствует оксидативному разрушению эритроцитов.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, или болезнь Маркиафава-Микелли, обусловлена дефектом мембраны эритроцитов в виде неспособности к синтезу гликозилфосфатидилинозитола – специализированного фосфолипида, необходимого для связывания сывороточного ингибитора комплемента с эритроцитарной мембраной. Вследствие этого эритроциты приобретают повышенную чувствительность к действию комплемента. Гиперкапния и ацидоз во время ночного сна провоцируют активацию системы комплемента и гемолиз (в 25% случаев). Утром появляются признаки ночного гемолиза – гемоглобинемия, гемоглобинурия, гемосидеринурия. Иногда возникают боли в спине.

Гемоглобинопатии (гемоглобинозы) возникают либо вследствие дисбаланса синтеза цепей гемоглобина, либо его структурной аномальности. Гемоглобин представляет собой гетеродимерный тетрамер, состоящий из двух α-цепей и двух других цепей (β, γ или δ), соединенных с четырьмя молекулами гема.

К нормальным типам гемоглобина относятся: HbA ($\alpha_2\beta_2$ – гемоглобин взрослого, 97%), HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$ – минорный гемоглобин взрослого, 2%) и HbF ($\alpha_2\gamma_2$ – фетальный гемоглобин, 1%).

Известно более 50 видов заболеваний с образованием патологических типов гемоглобина. Выделяют две основные группы наследственных нарушений образования гемоглобина: одиночные аминокислотные замены в структуре глобина (серповидноклеточная анемия) и уменьшение выработки глобиновых цепей одного или более типов (талассемия, или средиземноморская анемия).

При некоторых гемоглобинопатиях вследствие окисления глобина в составе молекул нестабильных гемоглобинов образуются особые внутриэритроцитарные включения – **тельца Гейнца.**

Серповидноклеточная анемия – заболевание, связанное с синтезом патологического гемоглобина S(HbS), который образуется в результате точечной мутации в гене, приводящей к замене в 6 положении β-цепи глобина глутаминовой кислоты на валин. Заболевание наследуется по типу неполного доминирования. Данная гемоглобинопатия наиболее распространена у лиц, проживающих в «малярийном поясе» (Средиземноморье, Средняя Азия, Америка, Африка, Центральная Индия). Гетерозиготы относительно устойчивы к малярийному плазмодию.

Свойства дезоксигенированных форм гемоглобинов А и S разные в концентрированных растворах: дезоксигенированный гемоглобин S в 50 раз менее растворим, чем HbA. Это лежит в основе временного образования внутри эритроцитов геля и серповидного изменения формы красных клеток при гипоксии (pO_2<60 мм рт. ст.), в основном в венозном русле. Молекулы аномального гемоглобина агрегируют и превращаются в кристаллы, изменяя тем самым мембраны и форму эритроцитов (клетки похожи на серп – дрепаноциты) и приводя к гемолизу эритроцитов, рисунок 2.17.

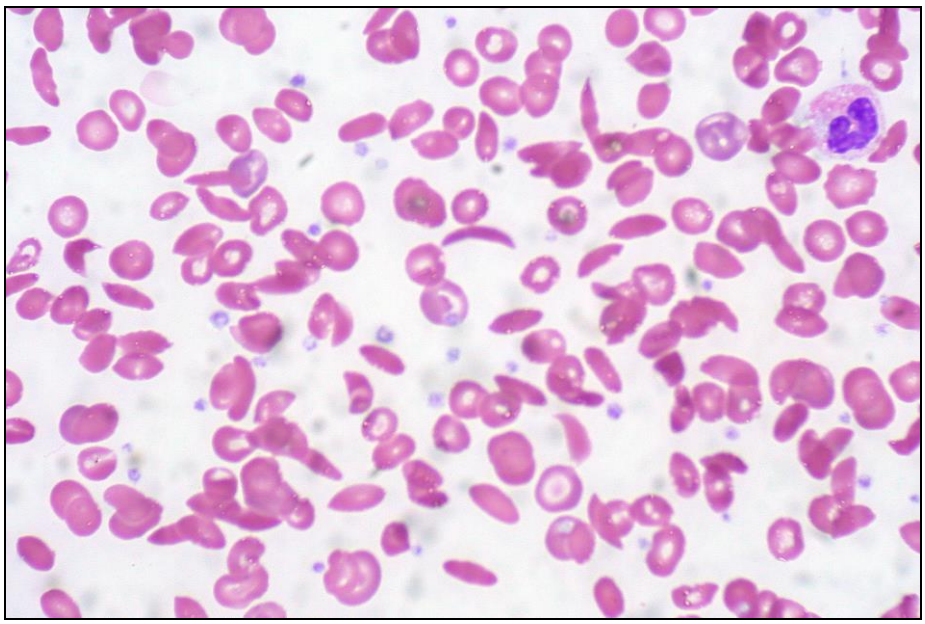


Рисунок 2.17. – Картина крови при серповидноклеточной анемии
(по Ершову В. И., 2008. Наглядная гематология)

Средняя продолжительность жизни эритроцитов у гомозигот по гемоглобину S составляет около 17 дней. Деформированные серповидные эритроциты, взаимодействуя с тромбоцитами, эндотелием, коагуляционными белками, вызывают нарушение микроциркуляции, вплоть до обтурации сосудов. Кровь гомозигот содержит до 80% дефектного гемоглобина и в наиболее тяжелых случаях они погибают. У гетерозигот содержание гемоглобина S может варьировать от 30 до 40%, но может достигать и 70%.

Для тяжелой серповидноклеточной анемии, кроме гематологических, характерно наличие негематологических острых болевых (окклюзионных) кризов. Их патогенез связан с агрегацией дрепаноцитов в кровеносном русле, формированием микроэмболов и с ишемическими либо венозными инфарктами в разных органах (селезенка, печень, мышцы, ЦНС, кости). Вазоокклюзионные (болевые) приступы могут возникать в области спины, груди, живота, длинных трубчатых костей. Тромбоэмболы вызывают инсульт, «грудной синдром» – как следствие окклюзии разных ветвей легочной артерии, ишемию и отслойку сетчатки, описаны случаи инфарктов миокарда. Если в циркуляторные нарушения вовлекаются кости и мышцы – криз напоминает «ревматоидный», при поражении внутренних органов – «абдоминальный». Вследствие хронической гипоксии и нарушения текучести крови возникает сердечная недостаточность.

По регенераторной способности костного мозга серповидно-клеточная анемия является гиперрегенераторной, количество ретикулоцитов составляет около 10% или ≈100‰.

Талассемия – широко распростаненная наследственная анемия, для которой характерно снижение или полное отсутствие синтеза α- или β-цепей глобина (соответственно, α- или β-талассемия). Компенсаторно усиливается синтез той цепи глобина, генетическая информация которой не изменена. Вследствие несбалансированного содержания α- или β-цепей глобина возникают преципитаты гемоглобина и содержащие их эритроциты захватываются клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы.

Причина α-талассемии обусловлена дефектом интронов α-цепей гемоглобина в хромосоме 16, что ведет к полному либо частичному нарушению их биосинтеза. Эти цепи заменяются

в пренатальный период на γ-цепи (Hb Барт), а в постнатальном периоде на β-цепи с возникновением тетрамера-β (гемоглобин Н).

Клиника заболевания определяется гипоксией из-за плохой диссоциации Hb Барт, а также укорочением срока жизни эритроцитов. Наблюдаются внутриутробная гибель плода или гибель в ранний постнатальный период, врожденные пороки сердца, водянка.

При β-талассемии происходит нарушение синтеза β-цепей гемоглобина вследствие мутирования интронов в 11-й хромосоме и компенсаторное усиление синтеза α-цепей.

При данных видах гемолитических анемий уменьшается деформируемость эритроцитов, т. е. они становятся ригидными, малоэластичными. Проходя с трудом по микроциркуляторному руслу, они повреждаются, захватываются макрофагами селезенки и печени, подвергаются преждевременному гемолизу.

В периферической крови присутствуют гипохромные микролиты, пойкилоциты (кодоциты, дакриоциты).

Ферментопатии

Ферментопатии (энзимопатии) обусловлены дефектом в эритроцитах ряда ферментных систем, обеспечивающих энергетический обмен (гликолиз, пентозофосфатный цикл) или антиоксидантную защиту (система глутатиона). Известно более 20 ферментопатий, приводящих к преждевременному гемолизу эритроцитов.

Основным источником энергии АТФ в эритроцитах является гликолиз, обеспечивающий поддержание их формы и деформируемости. Ферментопатии, связанные с нарушением гликолиза, могут возникать при наследственном дефиците пируваткиназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы и др. Недостаток АТФ обуславливает нарушение трансмембранных ионных градиентов, гипергидратацию, набухание и гемолиз.

Часто наблюдается дефицит ферментов пентозофосфатного цикла (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.). При торможении пентозофосфатного цикла нарушается образование НАДФ*H^+_2, который необходим для восстановления глутатиона – естественного антиоксиданта клеточной мембраны, защищающего эрит-

роцит от окислительного стресса, а также для сохранения активности каталазы.

У пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из-за уменьшения антиоксидантной защиты эритроцитов прооксидантный эффект инфекционных агентов, лекарственных препаратов и токсинов приводит к преципитации гемоглобина (в эритроцитах появляются включения – тельца Гейнца) и к внутрисосудистому гемолизу.

Болезнь может быть спровоцирована употреблением в пищу конских бобов (Vicia fava), содержащимся в нем производным пиримидина изокумаролом, вызывающим быстрое падение концентрации восстановленного глутатиона и SH-групп белков в мембране эритроцитов, имеющих дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В Ираке заболевание часто встречается в период цветения конских бобов и получило название «багдадской весенней лихорадки» с высокой температурой, головной болью, адинамией, признаками внутрисосудистого гемолиза с гемоглобинурией, желтухой и гепатомегалией.

Приобретенные гемолитические анемии

К приобретенным гемолитическим анемиям относятся иммунозависимые и иммунонезависимые ГА: травматические и микроангиопатические, токсические гемолитические анемии, обусловленные влиянием гемолитических ядов, химических веществ, бактериальных токсинов, физических факторов.

Приобретенные ГА сопровождаются, как правило, внутрисосудистым гемолизом эритроцитов и относятся к экзоэритроцитарным анемиям, т. е. вызванным действием факторов, лежащих вне самого эритроцита.

Диагностика приобретенной гемолитической анемии

Клинический анализ крови. Нормоцитоз, полихромазия, эритроциты с тельцами Жолли. Значительный ретикулоцитоз.

Миелограмма: выраженная эритроидная гиперплазия с ускорением созревания и увеличением количества митозов, снижение лейкоэритробластического соотношения; могут встречаться мегалобласты.

Повышение содержания свободного билирубина сыворотки крови, умеренное снижение осмотической резистентности эритроцитов. Положительная прямая проба Кумбса (у 60-70%); укорочение продолжительности жизни эритроцитов.

Иммунозависимые гемолитические анемии (ИГА) развиваются вследствие иммунных реакций, направленных против измененных или неизмененных антигенов эритроцитов. Выделяют следующие виды иммунозависимых гемолитических анемий.

- ***Изоиммунные (аллоиммунные) ГА (ИГА)*** развиваются при попадании в организм чужеродных антител – изогемагглютининов (переливании несовместимой по групповым антигенам (АВ0) крови) или чужеродных антигенов, инициирующих образование антител (резус-конфликт).
- ***Аутоиммунные ГА*** возникают вследствие образования аутоантигенов.
- ***Гетероиммунные ГА*** возникают вследствие попадания чужеродных антигенов (гаптенов), лекарств (антибиотиков, сульфониламидов), вирусов на поверхности эритроцитов.
- ***Трансиммунные ГА*** – развиваются после проникновения антител от матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, через плаценту к плоду.

ИГА, обусловленные переливанием несовместимой крови, представляют собой острый гемолитический приступ с преобладанием внутрисосудистого гемолиза. Вследствие агглютинации эритроцитов реципиента в кровотоке отмечаются признаки усиленного гемолиза и проявления окклюзии микрососудов, нарушения органного кровотока. Характерно развитие острой почечной недостаточности, связанное с нарушением перфузии клубочков и токсическим действием продуктов гемолиза на эпителий канальцев нефрона. Развиваются боли в поясничной области, олигоанурия, отеки. Отмечаются также признаки гиперкалиемии, включая аритмию, а также нарушения, вызванные высвобождением при цитолизе и системным действием медиаторов воспаления (озноб, лихорадка).

Профилактика посттрансфузионных иммунных гемолитических анемий заключается в соблюдении таких мер, как типирование крови по системе АВ0, соблюдение условий и сроков ее

хранения (не более 3-5 недель), проведение пробы на групповую совместимость, индивидуальная проба на совместимость эритроцитов донора и сыворотки реципиента, переливание пробной порции крови с постоянным контролем самочувствия и состояния реципиента.

Особое место среди анемий занимает гемолитическая анемия вследствие резус-конфликта матери и плода ***(гемолитическая болезнь новорожденных, ГБН, фетальный эритробластоз***). Патогенез заболевания связан с развитием изоиммунного ответа резус-отрицательной матери на антигены резус-положительного плода. В организме матери при попадании резус-антигена (предыдущая беременность резус-положительным плодом, переливание резус-положительной крови) накапливаются антитела против резус-фактора (сенсибилизация).

Для развития изоиммунного конфликта необходимо попадание фетальных эритроцитов в кровоток матери, чему способствует патология плаценты. Антитела, попадая через плаценту в кровь плода (чаще при повторной беременности), вызывают разрушение его эритроцитов.

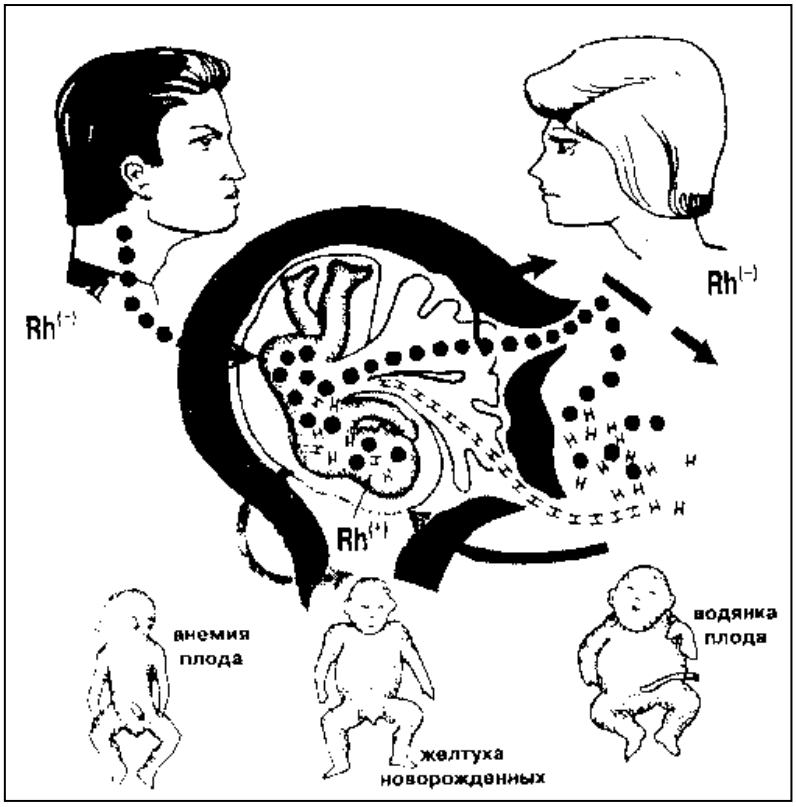


Рисунок 2.18. – Гемолитическая болезнь новорожденных

Фетоматеринская инфузия эритроцитов может иметь место в конце беременности – при родах или аборте. Поэтому первая беременность резус-отрицательной матери резус-положительным плодом лишь изредка вызывает ГБН. Чаще это происходит при повторных беременностях, а также после ранее произведенных абортов, переливании резус-положительной крови.

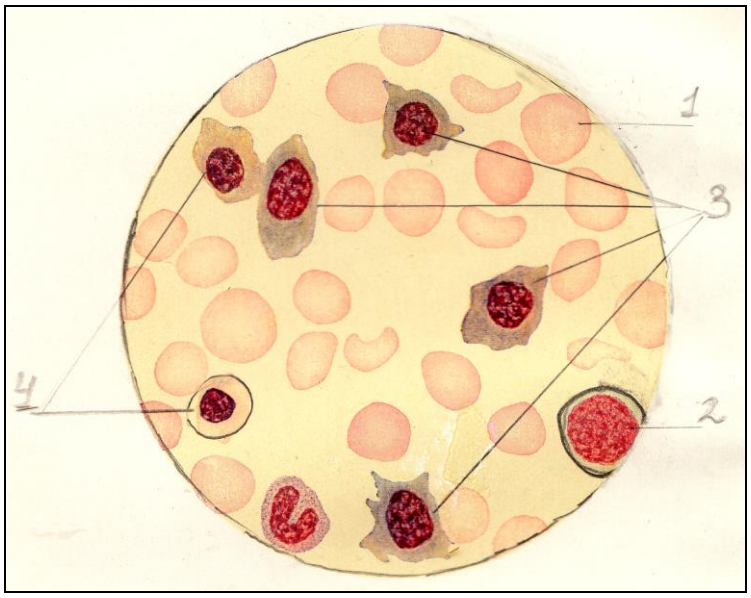


Рисунок 2.19. – Картина периферической крови при ГБН (фетальный эритробластоз)

В периферической крови – многочисленные предшественники эритроцитов – полихроматофильные, оксифильные нормобласты (эритробласты), ретикулоцитоз

1 – эритроцит; 3 – полихроматофильный эритробласт;
2 – эритробласт; 4 – оксифильный эритробласт.

Клинически ГБН проявляется гемолитическим синдромом, желтухой, отеками («водянка плода»), может возникнуть «ядерная желтуха» вследствие имбибиции базальных ганглиев черепно-мозговых нервов непрямым липидорастворимым и токсичным билирубином. Возникает анемия с обилием в периферической крови полихроматофильных и оксифильных нормобластов, ретикулоцитов.

Для профилактики ГБН женщине после первых родов вводят глобулин антирезус, препятствующий повышению в ее организме титра антирезусных антител и образованию клеток имунной памяти.

Возможно также развитие ГБН при несовместимости крови матери и ребенка по другим групповым антигенам крови (наибольшее значение имеет система АВ0). ГБН при АВ0-несовместимости встречается чаще, но протекает намного легче, чем при резус-конфликте.

Аутоиммунный патогенез имеют не менее 40% гемолитических иммунообусловленных анемий.

Иммунонезависимые гемолитические анемии по этиологическим факторам подразделяются на ГА, вызванные действием физических, химических и биологических гемолизирующих агентов.

Среди указанных факторов большое значение имеют механические факторы. Так, источниками травмирования эритроцитов могут быть искусственные клапаны и протезы сосудов, длительная ходьба – «маршевая» гемоглобинурия или марафонский бег. Эритроциты могут повреждаться при контакте с частицами фибрина и микротромбами, при тяжелой гипертензии, при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитическом уремическом синдроме, тромбо-геморрагическом синдроме. Травматическая фрагментация эритроцитов может наблюдаться при системной красной волчанке, инфекционных заболеваниях, вследствие прохождения их через поврежденные мелкие сосуды (микроангиопатическая гемолитическая анемия). В периферической крови при этом обнаруживаются фрагментированные эритроциты или шизоциты.

Развитие анемий может быть вызвано влиянием гемолитических ядов (Plasmodium, Babesia,Bartonella) или токсинов-гемолизинов (из клостридий – Clostridium perfringens, токсинов стрептококков, стафилококков, сальмонелл, менингококков), грибных ядов, ядов змей (кобра, гюрза), пчел и пауков, физических факторов (ионизирующая радиация, ожоги), действием некоторых лекарственных средств (сульфаниламиды, салицилаты) и химических веществ экзогенной природы: бензола, толуола, динитробензола, хлороформа, меди, свинца, анилина, нитритов, метиленового голубого и др., а также эндогенных химических агентов: желчных кислот, фосфатидилхолина (лецитин), ожоговых токсинов, при уремии.

Механизм развития неиммунных гемолитических анемий обусловлен повреждением фосфолипидов мембран эритроцитов либо гемоглобина. Вероятность неимунного гемолиза повышается у пациентов с гиперлипопротеинемиями, циррозом печени с сопутствующей спленомегалией вследствие увеличения содержания холестерина в мембране и вследствие этого – повышения ее жесткости.

Гемолизу эритроцитов способствует действие веществ, инактивирующих SH-групп, которые выполняют в клеточных мембранах роль эндогенных антиоксидантов. Инактивация этих групп повышает проницаемость мембран и способствует их осмотическому гемолизу. Недостаток других антиоксидантов (например витамина Е) также является причиной гемолиза эритроцитов. Перекисная трансформация эритроцитарной мембраны способствует приобретению эритроцитами шиповатого вида (акантоцитоз).

Эритроцитоз

Эритроцитоз – это увеличение содержания эритроцитов в единице объема крови. Содержание эритроцитов может доходить до (6-10)×10^{12}/л, гемоглобина – до 170-290 г/л. При эритроцитозе отмечается повышение величины гематокритного показателя, количества ретикулоцитов, может отмечаться незначительное снижение ЦП.

Эритроцитозы бывают абсолютными (при усилении эритропоэза) и относительными (при сгущении крови, выбросе эритроцитов из депо); первичными (при самостоятельных заболеваниях кроветворной ткани) и вторичными (при других заболеваниях); физиологическими и патологическими.

Абсолютный эритроцитоз – следствие усиления эритропоэза: при гипоксии, вызванной снижением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, заболеваниях лёгких, сердечно-сосудистой системы, избыточной продукции эритропоэтина, а также при ***истинной полицитемии – эритремии (болезни Вакеза)*** – злокачественном перерождении клетки-предшественницы миелопоэза. В связи с этим повышается продукция не только эритоцитов, но лейкоцитов и тромбоцитов. Количество

эритроцитов может увеличиться до 10×10^{12}/л, а количество гемоглобина – до 180-200 г/л, что ведет к возрастанию ОЦК, повышению гематокритного показателя (полицитемическая гиперволемия), артериального давления, развитию гипертрофии миокарда, тромбообразованию. Отмечается гепатоспленомегалия вследствие увеличенного кровенаполнения внутренних органов и миелоидной метаплазии. Отмечаются резкая гиперемия лица и конъюнктив, общее исхудание, диспептические явления, альбуминурия, головные боли, склонность к кровотечениям и др.

При болезни Вакеза в периферической крови наблюдается эритроцитоз, ретикулоцитоз, нейтрофилия (появление созревающих клеток – метамиелоцитов, миелоцитов и др.), эозинофилия, базофилия, моноцитоз, тромбоцитоз, на поздних стадиях – панцитопения.

Заболевание обычно развивается в возрасте 50-60 лет. Продолжительность жизни пациентов, как правило, составляет 10-15 лет, а важнейшей причиной инвалидизации и смертности является гипертензия и нарушения мозгового кровообращения. Тромбоэмболические осложнения при болезни Вакеза могут приводить к транзиторной коронарной и церебральной ишемии, венозному тромбозу почек, селезенки, мозга, сетчатки. Тромбоз абдоминальных вен и инфаркт селезенки могут сопровождаться симптомами «острого живота», поражения сетчатки и мозга – слепотой и центральными параличами.

Первичный абсолютный эритроцитоз отмечается при идиопатической повышенной продукции эритропоэтина, болезни Вакеза.

Вторичный абсолютный эритроцитоз развивается:

– при гипоксии (хронические заболевания лёгких, врожденные пороки сердца, наличие аномальных гемоглобинов, повышенная физическая нагрузка, пребывание на больших высотах);

– при повышенной продукции эритропоэтина (рак паренхимы почки, гидронефроз и поликистоз почек, рак паренхимы печени);

– при избытке кортикостероидов, андрогенов, катехоламинов (болезнь/синдром Иценко-Кушинга, гиперальдостеронизм, феохромоцитома); эритроцитоз в первые часы после подъема

на высоту (в горы) обусловлен выбросом эритроцитов из кровяных депо, а при длительном пребывании на высоте – повышением продукции эритроцитов в костном мозге, что является реакцией костного мозга на пониженное парциальное давление O_2 в воздухе.

Относительный эритроцитоз является, как правило, следствием потери жидкости организмом при ожогах, лихорадке, рвоте, поносах, полиурии, усилении потоотделения или недостатке питьевой воды.

Физиологический эритроцитоз наблюдается у новорожденных в первые 3-4 дня после рождения (количество эритроцитов доходит до $6\text{-}7\times10^{12}$/л). Причина эритроцитоза – преходящее сгущение крови вследствие потери организмом жидкости вследствие внезапного включения лёгочного дыхания и перспирации.

Патологический эритроцитоз возникает в результате усиления эритропоэтической функции костного мозга при пороках сердца, заболеваниях лёгких (эмфизема лёгких и др.) под влиянием эритропоэтина, синтезируемого в почках в повышенном количестве в ответ на гипоксию.

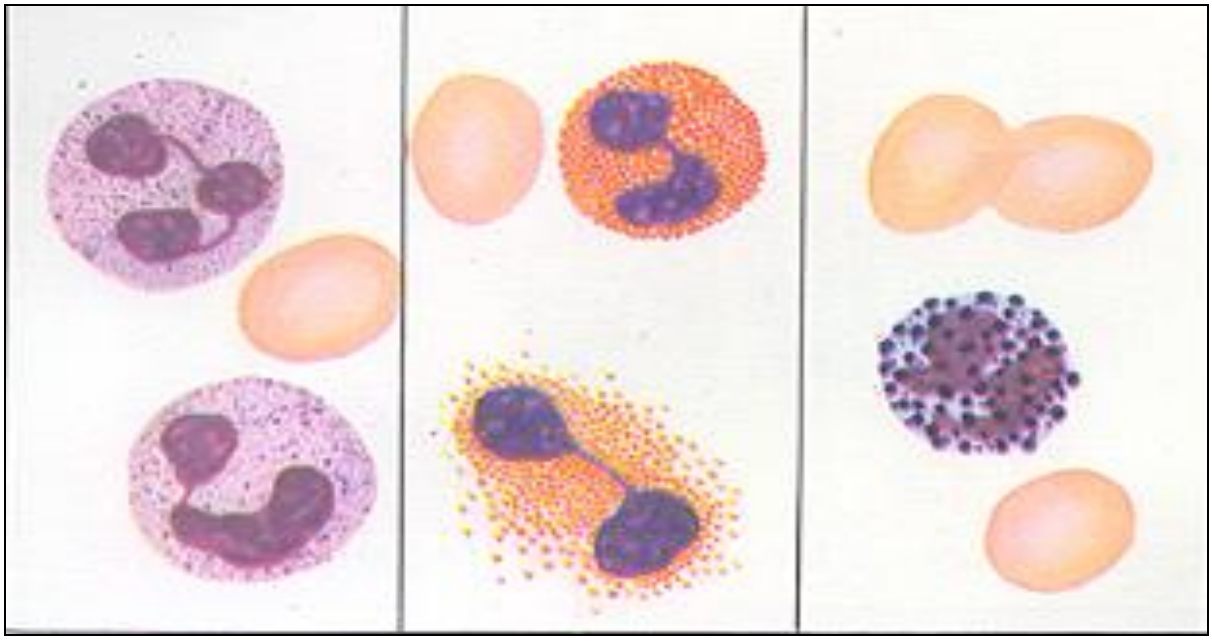
В целом эритроцитозы приводят к ухудшению реологических свойств крови (повышается вязкость крови, усиливается агрегация форменных элементов) и ухудшению микроциркуляции, что сопровождается дистрофическими изменениями в органах и тканях.

Во многих случаях эритроцитозы носят компенсаторный характер в ответ на развивающуюся в организме гипоксию, при устранении которой количество эритроцитов и гемоглобина нормализуется.

Глава 3

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ. ЛЕЙКОПЕНИИ

Лейкоциты (белые кровяные тельца) – гетерогенная популяция ядросодержащих клеток, различающихся между собой морфологически и функционально. Наиболее многочисленную группу лейкоцитов представляют гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), содержащие в цитоплазме зернистость (рис. 3.1).



а **б** **в**

а – нейтрофилы; б – эозинофилы; в – базофилы

Рисунок 3.1. – Сегментоядерные лейкоциты
(Абрамов М. Г., 1985)

Второе место по количеству клеток занимают лимфоциты, которые наряду с моноцитами относятся к агранулоцитам. Зрелые гранулоциты называются сегментоядерными или полиморфоядерными, так как отдельные фрагменты их ядра соединены тонкими мостиками.

Лейкоциты выполняют многообразные функции.

Нейтрофилы и моноциты являются фагоцитами (обеспечивая фагоцитоз чужеродных объектов), источником медиаторов воспаления (лейкотриены, лизосомальные ферменты, фактор активации тромбоцитов и др.), обладают бактерицидными свойствами, генерируя цитотоксические свободные радикалы.

Нейтрофилы. Окрашиваются кислыми и основными красителями, в цитоплазме содержат два вида гранул: первичные азурофильные (лизосомы) – 20-25% и вторичные (специфические) – 50-75%.

В лизосомах содержатся кислые гидролазы, лизоцим, миелопероксидаза, катионные белки. Среди катионных белков выделяются *серпроцидины* – семейство протеаз (азуроцидин А, эластаза и катепсин G), являющиеся бактерицидными и цитотоксическими агентами, проявляющие эластолитическую активность.

Огромное значение имеют *дефензины,* важные дезинфектанты организма. Последние способны внедряться в липофильную фазу мембран микробных клеток с образованием пор и их набуханием.

Специфические (вторичные, «нейтральные») гранулы содержат щелочную фосфатазу, НАДФ-зависимые оксидазы, а также присутствующие в других видах гранул нейтрофилов лактоферрин, лизоцим и катионные белки. Благодаря НАДФ-Н-оксидазе, эти клетки способны к «респираторному взрыву», который заключается в генерации активных форм кислорода (супероксид, гидроксильный радикал, перекись водорода) и их производных (гипохлорная кислота). Последние чрезвычайно токсичны для микроорганизмов, могут разрушать их мембранные структуры, а также повреждать белки и нуклеиновые кислоты.

Лактоферрин связывает ионы железа, тем самым лишает бактериальную микрофлору элемента, необходимого для ее роста и жизнедеятельности.

Характеристика лейкопоэза

Лейкопоэз (см. приложение) – процесс созревания лейкоцитов; часть гемопоэза. Лейкопоэз начинается в костном мозге со стволовой клетки.

I класс – гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК), ранее называемая: стволовая клетка крови.

II класс – клетка, формирующая колонии (КФК), производящая мультипотентные бластные клетки (МБК) эритроцитов, макрофагов, мегакариоцитов; полустволовые клетки (ПСК).

Под влиянием гемопоэтических факторов роста (интерлейкинов – -3, -6, -7; гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.) ПСК приводит к образованию клетки, формирующей колонии (КФК), предшественницы мультипотентных бластных клеток (МБК), миелопоэза и МБК лимфопоэза – II класс клеток.

Из клетки-предшественницы миелопоэза под действием факторов роста образуется клетка, формирующая колонии гранулоцитов и макрофагов (КФК-ГМ) и клетка, формирующая колонии гранулоцитов и эритроцитов (КФК-ГнЭ), которые могут развиваться в нескольких направлениях, превращаясь в клетки III класса.

III класс клеток – унипотентные бластные клетки. Это клетки, формирующие колонии: нейтрофилов (КФК-Н), эозинофилов (КФК-Эо), базофилов (КФК-Ба), моноцитов (макрофагов) (КФК-М), унипотентные клетки-предшественницы Т- и В-лимфоцитов.

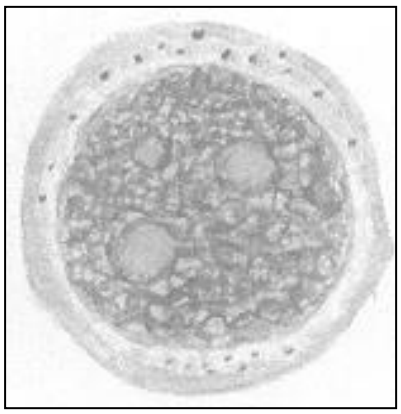
IV класс клеток – гемоцитобласты, которые представлены миелобластами, лимфобластами, монобластами.

V класс клеток – созревающие и дифференцирующиеся клетки: в миелоидном ряду представлены промиелоцитами, миелоцитами, метамиелоцитами и палочкоядерными лейкоцитами, а также промоноцитами, в лимфоидном – Т- и В-пролимфоцитами.

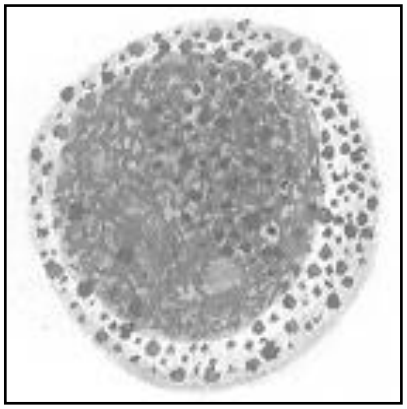
VI класс – зрелые клетки крови: представлены сегментоядерными лейкоцитами (нейтрофилами, эозинофилами, базофилами), моноцитами и лимфоцитами.

Созревание и стадии развития зернистых лейкоцитов
(Афанасьев Ю. И., 1999)

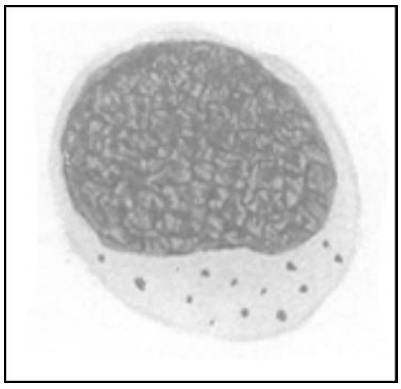
Гранулоциты проходят последовательные, дифференцируемые (с помощью микроскопии) стадии развития: миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов. Их морфология и краткая характеристика представлены ниже.



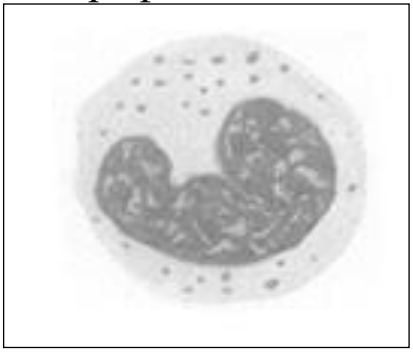
Миелобласты: имеют большое круглое ядро с нежной сетчатой структурой хроматина, а также 2-5 мелких голубых ядрышек, узкий ободок цитоплазмы (диаметр 12-20 мкм). Цитоплазма голубая («чистое голубое небо»), не содержит зернистости, встречаются в норме в костном мозге (0,5-2% от всех ядерных клеток).



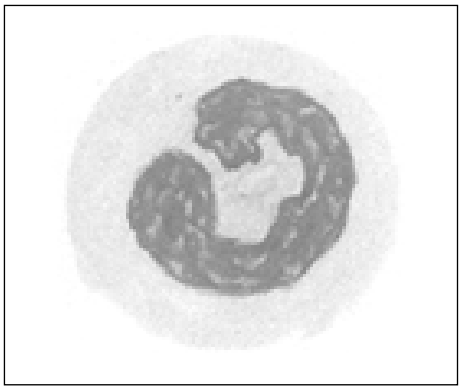
Промиелоциты: самые крупные из клеток миелоидного ряда (диаметр достигает 25 мкм), имеют большие округлые ядра, содержащие 1-2 ядрышка, ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвинуто в сторону ядра. Имеют большое количество азурофильной зернистости, содержащей катионные белки, энзим миелопероксидазу. Промиелоциты в процессе деления превращаются в миелоциты.



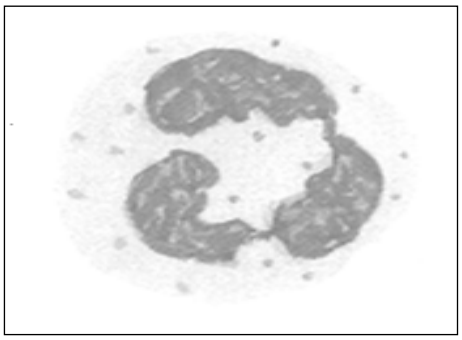
Миелоциты: имеют диаметр 14-16 мкм, являются последними клетками гранулоцитарного ряда, способными к делению, в ядре отсутствуют ядрышки. На стадии миелоцитов в цитоплазме, кроме первичных, появляются вторичные, специфические для каждой из трех типов клеток гранулы – нейтрофильные, ацидофильные и базофильные. Ядра миелоцитов округлые, клетки способны к делению. В костном мозге встречаются три вида миелоцитов: нейтрофильные, эоэинофильные и базофильные.



Метамиелоциты: имеют диаметр 12-15 мкм, характерное бухтообразное вдавление ядра, цитоплазма содержит нежную специфическую зернистость.



Палочкоядерные гранулоциты: характерным для этих клеток является ядро, имеющее форму изогнутой палочки.



Сегментоядерные гранулоциты – зрелые клетки гранулоцитарного ряда, ядро которых разделено перетяжками на 2-4 сегмента. Эта сегментация слабо выражена в базофилах, выражена в эозинофилах и достигает максимума в нейтрофилах. Зрелые нейтрофилы в 1,5-2 раза больше эритроцита.

Таким образом, созревание гранулоцитов заключается в уменьшении их размеров и в изменении тонкой структуры цитоплазмы и ядра. Изменения в цитоплазме заключаются в постепенном уменьшении содержания в ней базофильного вещества с постепенным переходом цвета цитоплазмы при окраске по Романовскому-Гимза из синего в светло-голубой.

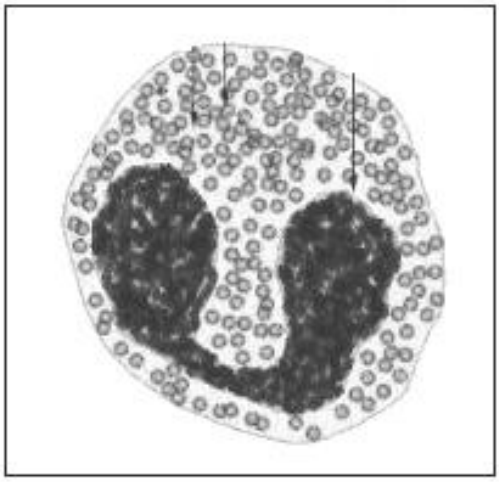
Одновременно с ослаблением базофилии в цитоплазме начинает появляться зернистость. Сначала зернистость азурофильна, по мере созревания она становится дифференцированной, приобретает окраску, которая свойственна зернистости вполне сформировавшегося миелоцита. Нейтрофильная зернистость мелкая, красно-фиолетовая, пылевидная, эозинофильная – крупная, желто-розово-оранжевого цвета, одинакового размера («красная икра»), базофильная – разнокалиберная (от очень крупной до пылевидной) темно-фиолетового цвета.

Одновременно с изменениями в цитоплазме происходят изменения в ядре: последнее уменьшается, приобретает круглую или овальную форму, хроматин располагается в виде толстых перекладин.

Время созревания нейтрофилов в костном мозге составляет 10-14 дней. При инфекционно-воспалительных процессах и

большей, чем в норме, потребности в нейтрофилах этот процесс значительно ускоряется. Палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы покидают костный мозг не сразу, остаются в нем в течение 3-4 дней, формируя костно-мозговой резерв нейтрофилов, который каждые 3-5 дней обновляется.

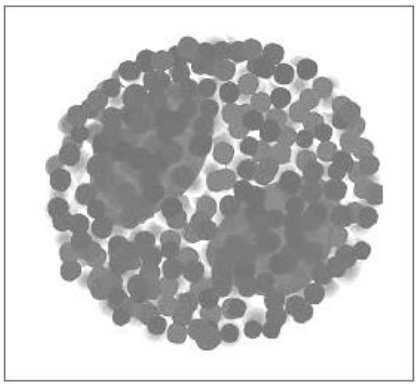
В периферической крови выделяют два пула лейкоцитов: циркулирующий и маргинальный (краевой). Время циркуляции нейтрофилов в сосудистом русле равно 4-6 часам. Из сосудистого русла нейтрофилы через стенку сосудов выходят в ткани, где участвуют в защитных иммунных реакциях. Выполнив свою функцию в тканях, нейтрофилы разрушаются.



Эозинофилы несколько больше по размерам, чем нейтрофилы. Ядро состоит обычно из двух грушевидных лопастей, соединенных тоненьким мостиком.

Эозинофилы содержат ферменты: гистаминазу, арилсульфатазу, благодаря чему инактивируют гистамин, серотонин при воспалительных процессах и при аллергических заболеваниях, в патогенезе которых существенное место принадлежит гистамину. Этим определяется важная функция эозинофилов, которую они выполняют в здоровом организме: нейтрализация избытка гистамина и других биологически активных веществ, поддержание на нормальном уровне микроциркуляции в тканях. В эозинофилах образуется ряд неферментативных катионных белков, которые могут разрушать оболочки гельминтов.

Эозинофилы созревают в костном мозге за 3-5 дней. Не образуя резерва, выходят в сосудистое русло, где циркулируют в течение 5-24 часов. Тканевые эозинофилы могут возвращаться в сосудистое русло, чем объясняют длительность эозинофильных реакций.



Базофилы несколько меньше нейтрофилов. Протоплазма содержит многочисленные крупные зерна, окрашенные основной краской в сине-фиолетовый цвет. Эта зернистость покрывает большую часть ядра. Ядро неправильной формы, лопастное, иногда разделено на две или три части.

Базофилы содержат в своих гранулах гистамин, гепарин, серотонин и некоторые другие биологически активные вещества. В крови их содержание крайне низкое, а аналоги базофилов – тучные клетки – находятся по периферии вдоль стенок кровеносных сосудов, в подслизистом слое желудочно-кишечного, респираторного тракта, в плевральной и брюшной полости. Базофилы принимают участие в образовании и накоплении гепарина, транспортируют гепарин к стенке сосудов, благодаря чему участвуют в регуляции свертывания крови и метаболизме триглицеридов. Базофилы также участвуют в обмене гистамина, в них содержится половина всего гистамина крови. В ответ на попадание в организм аллергена и образование комплекса антиген-антитело и фиксации на них иммунных комплексов, включающих антиген и две молекулы IgE, происходит дегрануляция базофилов с высвобождением медиаторов воспаления (аллергии) – гистамина и других биологически активных веществ. Базофилам крови и их аналогам (тучным клеткам) принадлежит большая роль в патогенезе аллергических реакций I типа (реагиновый или анафилактический тип реакций).

Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) обуславливают развитие сосудистых реакций при воспалении, стимулируют процессы регенерации ткани.

Созревание лимфоцитов

Лимфопоэз в красном костном мозге осуществляется по схеме: гемопоэтическая стволовая клетка (I класс) дифференцируется в колониеобразующие мультипотентные бластные клетки лимфпоэза (II класс), затем – в унипотентные предшественники В- и Т-лимфоцитов (III класс), которые в свою очередь дают начало В- и Т-лимфобластам (IV класс).

В целом лимфопоэз включает два этапа: антиген-независимой и антиген-зависимой дифференцировки и созревания В- и Т-лимфоцитов.

Антиген-независимая пролиферация и дифференцировка генетически обусловлена и направлена на образование клеток, способных к специфическому иммунному ответу при встрече с определенным антигеном, что достигается благодаря наличию на плазмолемме иммуноцитов особых рецепторов. Этот вид дифференцировки лимфоцитов осуществляется в центральных органах кроветворения и иммуногенеза под влиянием специфических факторов, вырабатываемых клетками микроокружения.

Антиген независимая дифференцировка В-лимфоцитов происходит в костном мозге, а Т-лимфоцитов – последовательно в костном мозге и тимусе.

Сигналы для дифференцировки В-лимфоциты получают от стромальных клеток костного мозга.

Дифференцировка Т-лимфоцитов происходит в тимусе из тимопоэтических клеток-предшественниц, поступающих в вилочковую железу из костного мозга. Вначале образуются пролимфоциты (протимоциты) с несколькими фенотипами, которые дифференцируются в тимоциты (Т-лимфоциты).

Зрелые лимфоциты (рис. 3.2) равны или несколько больше эритроцитов, имеют диаметр от 7 до 15 мкм.

Отличить на окрашенном мазке крови разные стадии развития лимфоцита (лимфобласт, пролимфоцит, лимфоцит) трудно.

Лимфобласты также с большим трудом удается отличить от миелобластов. Отличительный признак – положительная реакция на оксидазу и пероксидазу у миелобластов и отрицательная – у лимфобластов.

Антиген-зависимая пролиферация и дифференцировка **Т- и В-лимфоцитов** начинается при встрече с антигенами в периферических лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах и др.), где образуются эффекторные клетки и клетки памяти (хранящие информацию об антигене). При этом дифференцированные клетки (Т- и В-лимфоциты) превращаются в бластные формы: Т-иммунобласты и В-иммунобласты. В последующем из Т-иммунобласта формируются цитотоксические лимфоциты –

Т-киллеры, а В-иммунобласты превращаются в плазмоциты (зрелые клетки), секретирующие иммуноглобулины.

Лимфобласты (диаметр 20-22 мкм) имеют четкую базофильную перинуклеарную зону, микрогранулярную структуру хроматина и 1-2 ядрышка.

Пролимфоцит (диаметр 11-12 мкм) имеет уплотненное ядро, наличие ядрышка либо его остатков, ободок базофильной цитоплазмы разной ширины с азурофильной зернистостью в Т-лимфоцитах.

Лимфоцит (диаметр 7-15 мкм) с компактным ядром, глыбчатой структуры с небольшими просветлениями и узким либо широким ободком базофильной, либо бесцветной цитоплазмы.

Рисунок 3.2. – Стадии развития лимфоцитов
(Абрамов М. Г., 1985)

На мембранах лимфоцитов разных стадий развития присутствуют поверхностные антигены (кластеры дифференцировки, или CD-антигены «cluster differentiation»). Последние выявляются в реакциях с моноклональными антителами. ***Т-лимфоциты (тимус-зависимые)*** – составляют основную часть (70%) циркулирующих лимфоцитов, меньшую – ***В-лимфоциты (бурса-зависимые)***.

В зависимости от экспрессируемых CD-антигенов, среди Т-лимфоцитов выделяют следующие популяции: ***Т-хелперы (CD_4), цитотоксические Т-лимфоциты и Т-супрессоры (CD_8).***

Т-лимфоциты играют ключевую роль в клеточном иммунитете, который обеспечивает уничтожение чужеродных клеток, в том числе атипичных. Т-лимфоциты опосредуют аллергические

реакции замедленного типа (отторжение аллотрансплантата, реакцию «трансплантат против хозяина», контактную аллергию), обеспечивают иммунитет против опухолей, вирусов, грибков и внутриклеточных паразитов. Способность Т-лимфоцитов участвовать в специфическом иммунном ответе (на определенный антиген) обусловлена наличием вариабельной части рецептора (T-cell receptor, TCR), изменчивости ее структуры и селективным размножением лимфоцитов, сенсибилизированных к данному антигену.

NK-клетка – натуральная киллерная клетка – образуется из мультипотентной клетки лимфопоэза в костном мозге и не требует активации. Основная функция лимфоцитов в организме – их участие в иммунных реакциях. NK-клетки способны непосредственно, без помощи антител, уничтожать клетки-мишени (опухолевые и инфицированные вирусами или бактериями клетки). Они имеют некоторые антигены Т-лимфоцитов и макрофагов, а также характерные только для данных клеток CD_{16}.

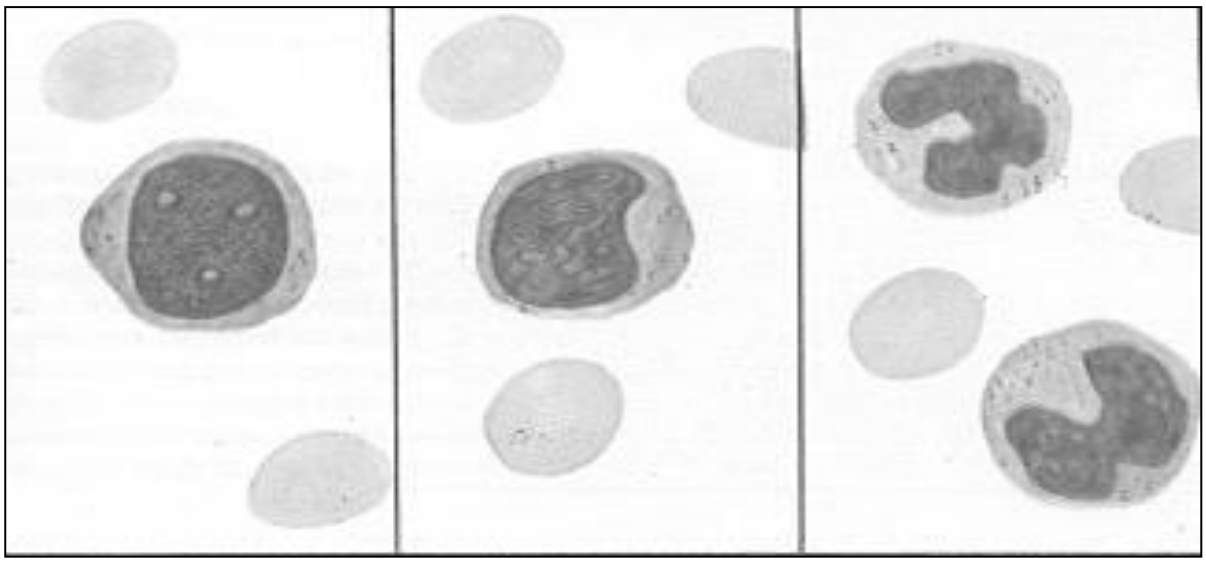
В-лимфоциты в основном находятся в герминативных цент-рах коркового вещества лимфатических узлов и в белой пульпе селезенки. Они экспрессируют поверхностные антигены **CD_{19}, CD_{20} и CD_{22}.** Для осуществления своих функций разные клоны В-лимфоцитов синтезируют иммуноглобулины, которые встраиваваются в поверхностную мембрану либо секретируются и циркулируют в биологических жидкостях организма **(Ig G, M, A, D, E)**, участвуя в нейтрализации токсинов и вирусов, опсонизации микроорганизмов, антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Созревание моноцитов

Моноциты образуются в костном мозге, где проходят следующие морфологически различимые стадии созревания: монобласт, промоноцит, моноцит.

Монобласт (рис. 3.3.) имеет округлое либо округло-вытянутое ядро, иногда бобовидное, нежной структуры с ядрышками и напоминает миелобласт.

У ***промоноцита*** изогнутое ядро с волнистыми очертаниями, цитоплазма окрашивается в базофильные тона, лишена гранул. Затем промоноцит превращается в зрелые клетки.



монобласт ***промоноцит*** ***моноциты***

Рисунок 3.3. – Стадии развития моноцитов
(Абрамов М. Г., 1985)

Моноциты – самые большие клетки периферической крови, их диаметр колеблется от 14 до 20 мкм. При окраске по методу Романовского-Гимза цитоплазма моноцитов окрашивается в серо-голубой цвет. Ядро крупное, неправильно-круглой, овальной, почковидной или подковообразной формы, расположено в клетке эксцентрично, слабо окрашено. В отличие от лимфоцитов, в моноцитах отсутствует перинуклеарная зона, а в цитоплазме возможно наличие чрезвычайно мелкой азурофильной зернистости – это лизосомы, содержащие ферменты.

Моноциты циркулируют в крови 1-5 суток и затем уходят в ткани, где под влиянием разных тканевых факторов дифференцируются в органо- и тканеспецифические макрофаги, продолжительность жизни которых составляет от нескольких часов до нескольких месяцев и лет.

На поверхности моноцитов и макрофагов имеется множество рецепторов: для иммуноглобулинов, различных антигенов, белков системы комплемента, лимфокинов, ряда гормонов и др.

Макрофаги участвуют в неспецифическом и специфическом иммунном ответе вместе с Т-лимфоцитами в качестве антиген-презентирующих клеток, в обмене веществ (метаболизм липидов, железа, пигментов) и др.

Лейкоцитарная формула

Лейкоцитарная формула (относительная лейкоцитарная формула, или лейкограмма) – это процентное содержание отдельных видов лейкоцитов в крови.

Лейкоцитарный профиль (абсолютная лейкоцитарная формула) отражает абсолютное количество лейкоцитов каждого вида в единице объема крови (табл. 3.1).

Изменение процентного содержания какого-либо вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле не всегда означает такое же изменение абсолютного числа данных лейкоцитов в крови.

В некоторых случаях важно учитывать не только лейкоцитарную формулу, но и миелограмму, представляющую собой процентное соотношение разных клеток костного мозга, находящихся на разных стадиях созревания.

Содержание лейкоцитов в крови у взрослых составляет $(4\text{-}9)\times10^9$ в 1 л. В течение первых суток после рождения общее содержание лейкоцитов может достигать $(10\text{-}30)\times10^9$/л, а в течение первых двух недель – $(5\text{-}20)\times10^9$/л крови. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов при этом такое же, как и у взрослых (рис. 3.4).

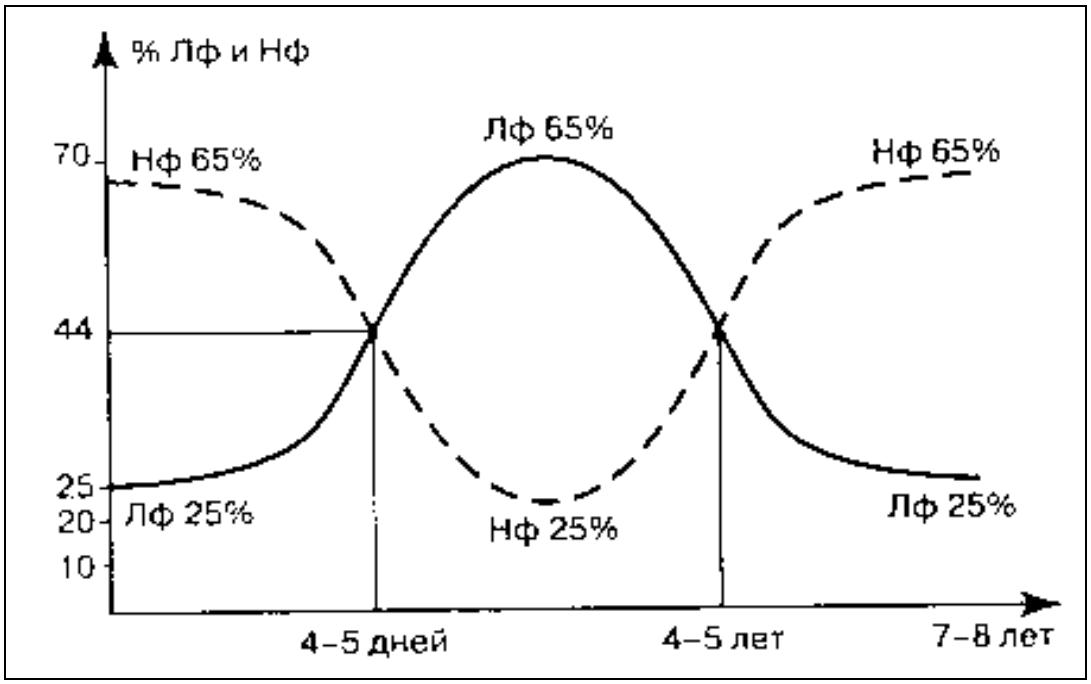
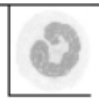
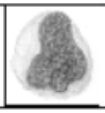


Рисунок 3.4. – Изменение процентного содержания нейтрофилов (Нф) и лимфоцитов (Лф) в крови у детей в зависимости от возраста
(по Туру, Шабалову, 1982)

Таблица 3.1. – Лейкоцитарная формула и лейкоцитарный профиль в норме и при патологии

Диагноз	Общее кол-во лейкоцитов	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы				Лимфоциты	Моноциты	Изменения в гемограмме
				миелоциты	метамиелоциты	палочкоядерные	сегментоядерные			
										
Норма в %	100	0,1-1	1-5	0	0	1-6	45-70	18-40	2-9	Норма
Норма в 1мкл	4000-9000	4 - 90	80 - 450	0	0	70 - 450	2000-6300	800 - 3150	140- 740	Норма
Пневмония	11200	0	2% (224)	0	5% (560)	10% (1120)	70% (7840)	10% (1120)	3% (336)	нейтрофильный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом влево
Брюшной тиф	3800	0	0	0	0	20% (760)	25% (950)	50% (1900)	5% (190)	Эозинопения, нейтропения с дегенеративным сдвигом влево

Примечание: в скобках указаны абсолютные цифры

Существует «правило четырех четверок», согласно которому относительное содержание лимфоцитов и нейтрофилов уравнивается в 4 дня (первый перекрест) и в 4 года (второй перекрест) на уровне около 44%. После рождения процентное содержание лимфоцитов повышается (65%), а нейтрофилов – снижается, достигая к 1-2 годам жизни 25%. Затем идет повторное снижение процентного содержания лимфоцитов и возрастание процентного содержания нейтрофилов.

У детей в период жизни с 4-5 дней до 4-5 лет в лейкоцитарной формуле процентное содержание лимфоцитов преобладает над процентным содержанием нейтрофилов.

К 4-5 годам показатели процентного содержания нейтрофилов и лимфоцитов выравниваются, достигая в среднем 44% (2-й перекрест). К 5-му году жизни содержание лейкоцитов в единице объема крови составляет около 10×10^9/л и лишь к 10 годам становится равным количеству лейкоцитов в единице объема крови у взрослого.

К 14-15 годам лейкоцитарная формула не отличается от таковой у взрослых.

Таблица 3.2. – Показатели лейкоцитов у детей разного возраста (по данным Тура А. Ф., Шабалова Н. П., 1970; Тодорова И., 1973; Мосягиной Е. Н., Торубаровой Н. А., Владимирской Е. В., 1981; Жукова Л.О., 2001)

Показатель (ед. измерения)	После рождения	1 месяц	1 год	5 лет	10-15 лет
Лейкоциты ($\times10^9$/л)	20 (12-20,5)	10,5 (8,5-14)	10,5 (7-10)	8,5 (6-10)	7,0 (6-9)
Нейтрофилы (%)					
миелоциты	0,5	0	0	0	0
метамиелоциты	1,0	0,5	0	0,25	0
палочкоядерные	25,0	2,5	2,5	2,5	2,5
сегментоядерные	35	22,5	22,5	42,5	62,5
Лимфоциты (%)	25 (5-55)	65 (20-70)	65 (50-65)	45 (35-55)	20 (30-40)
Моноциты (%)	15-35	10	10	10	10

Показатель (ед. измерения)	После рожде-ния	1 месяц	1 год	5 лет	10-15 лет
Эозинофилы (%)	0,5	2,5 (1-7)	1-5	1	1-5
Базофилы (%)	0-4	0-2	0-1	0-1	0-1
Тромбоциты ($\times 10^9$/л)	180-370	200-410	220-360	210-330	210-350

Количество лейкоцитов в крови колеблется в течение дня, достигая максимума в вечерние часы.

Подсчета количества форменных элементов крови недостаточно для суждения о характере нарушений в организме. Необходимо также детальное ознакомление с качественными изменениями отдельных клеток крови и с количеством отдельных видов лейкоцитов. Это возможно при микроскопическом исследовании мазков крови и подсчете лейкоцитарной формулы.

Характеристика качественных и количественных изменений лейкоцитов

К качественным изменениям лейкоцитов относятся анизоцитоз, дегенеративные изменения клеток, касающиеся изменений морфологии цитоплазмы и ядра, появление атипичных клеток, нарушение их биологических свойств.

Увеличение размеров сегментоядерных, палочкоядерных гранулоцитов характерно для витамин-B_{12}-фолиево-дефицитной анемии. Для этого же вида анемии характерна гиперсегментация нейтрофилов – количество сегментов ядра более 5.

Вследствие нарушения механической резистентности лейкоциты в мазке крови могут приобретать самые причудливые, неправильные формы из-за их раздавливания при приготовлении мазка.

Дегенеративные изменения лейкоцитов могут выражаться исчезновением характерной внутренней структуры отдельных клеток, обычной зернистости, появлением в цитоплазме уплотнений в виде глыбок и комков (тельца Князькова-Деле – базофильно окрашенные комочки), капелек жира, дегенеративной «токсогенной» зернистости, вакуолизацией цитоплазмы и ядра, пикнозом или набуханием ядра, его гиперсегментацией, сморщиванием всей клетки.

Дегенеративные изменения наиболее часто наблюдаются в нейтрофилах и моноцитах при интоксикациях, тяжелых инфекционных заболеваниях и других воздействиях на костный мозг.

Токсогенная (токсическая) зернистость (крупная, грубая, окрашивающаяся базофильно) отмечается при гнойно-септических процессах, крупозной пневмонии и ряде других заболеваний (рис. 3.5). Ее появление отражает незавершенный лизосомальный гидролиз компонентов клеточных стенок прокариот и полисахаридов грибков при тяжелых инфекциях или коагуляцию белка цитоплазмы, указывая на прогрессирующую тяжесть заболевания.

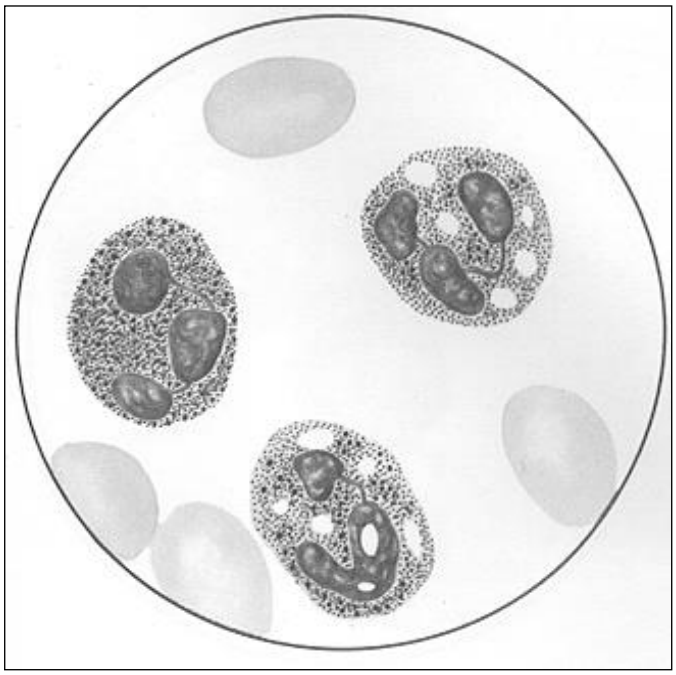


Рисунок 3.5. – Токсогенная зернистость и вакуолизация цитоплазмы лейкоцитов
(Абрамов М. Г., 1985)

Уменьшение зернистости в цитоплазме также отражает интоксикацию.

Вакуолизация цитоплазмы («простреленный» вид цитоплазмы) определяется при тяжелом воспалительном процессе, свидетельствуя о глубоком энергодефиците и начале некробиоза гранулоцитов. Она наиболее характерна для тяжелых форм сепсиса, абсцессов.

Дегенеративные изменения со стороны ядра заключаются в нарушении структуры, изменении его размеров: оно может уменьшаться, либо, наоборот, занимать большую часть клетки.

Может измениться способность ядра к окрашиванию, в результате чего интенсивность окраски может варьировать от бледной до очень насыщенной.

Возможно разделение ядра на несколько связанных сегментов (сегментация ядра), растворение хроматина (хроматинолиз), растворение части ядра с утратой способности окрашиваться (кариолиз), отделение от ядра отдельных частиц (фрагментоз), уплотнение базохроматина ядра (пикноз), распад ядра на отдельные части (кариорексис), расплавление клетки (цитолиз). Возможна вакуолизация ядра при некоторых заболеваниях органов кроветворения. Иногда в крови встречаются свободные ядра, потерявшие связь с цитоплазмой.

Наиболее значительными морфологические изменения лейкоцитов отмечаются при лейкозах.

Количественные изменения лейкоцитов проявляются в виде их увеличения в крови более 9×10^9/л (лейкоцитоз, лейкемоидные реакции), уменьшения менее 4×10^9/л (лейкопения) и в изменении показателей лейкоцитарной формулы.

Лейкоцитоз

Лейкоцитозом называется увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови выше нормы.

Виды и механизмы развития лейкоцитозов. По механизму развития лейкоцитоз может быть:

– истинным – вследствие усиленной продукции лейкоцитов в костном мозге; к истинному лейкоцитозу относится реактивный (воспалительный) лейкоцитоз вследствие стимуляции лейкопоэза колониестимулирующими факторами (лейкопоэтинами); лейкоцитоз беременных вследствие изменения гормонального статуса; лейкоцитозы при лейкозе вследствие размножения клеток опухолевого клона;

– перераспределительным – из-за перехода лейкоцитов из маргинального пула в циркулирующий, что связано с действием гуморальных факторов – адреналина и глюкокортикоидов, ослабляющих взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосуда; при приеме пищи перераспределительный лейкоцитоз обусловлен действием гастроинтестинальных гормонов;

– гемоконцентрационным – при потере плазмы из-за дегидратации организма.

Лейкоцитоз бывает физиологический и патологический.

Физиологический лейкоцитоз:

– пищеварительный – наблюдается после приема пищи, особенно богатой белком; содержание лейкоцитов при этом обычно не превышает (10-12)×10^9/л крови и через 3-4 часа возвращается к норме;

– миогенный – после физической нагрузки;

– психогенный – на фоне эмоций;

– лейкоцитоз после быстрой смены часовых поясов;

– после горячих или холодных ванн;

– после реактивного расширения сосудов кожи;

– во второй половине беременности и в послеродовом периоде у новорожденных.

В основе физиологического лейкоцитоза чаще всего лежит механизм перераспределения лейкоцитов, касающийся прежде всего нейтрофилов, без изменения соотношения зрелых и молодых форм. В определенной степени нельзя исключить и механизм усиления лейкопоэза под влиянием продуктов распада белков пищи, ферментами желудочной секреции, накопления в крови молочной кислоты при мышечной работе или родовых схватках и т. д.

Патологический лейкоцитоз включает неопластический и реактивный.

Неопластический лейкоцитоз характерен для лейкоза. Его развитие обусловлено опухолевой пролиферацией клеток-предшественников лейкоцитов. При хроническом лейкозе количество лейкоцитов может достигать (500-600)×10^9/л, при остром лейкозе чаще всего находится в пределах (12-15)×10^9/л крови.

Реактивный лейкоцитоз обусловлен стимулирующим действием различных «лейкопоэтинов» на пролиферацию и дифференцировку лейкоцитов. В качестве таких факторов могут выступать цитокины, образующиеся в лейкоцитах под влиянием бактериальных токсинов, продукты распада тканевых белков. Реактивный лейкоцитоз может возникать при многих инфекционных заболеваниях, интоксикации, воспалительном процессе,

эндокринной патологии, нарушении нервной регуляции, кровопотере, ожоге, инфаркте миокарда.

Высокий лейкоцитоз наблюдается при крупозной пневмонии, вызванной пневмококком. При этом содержание лейкоцитов может достигать (20-30)×10^9/л крови. Лейкоцитоз, превышающий 20×10^9/л, может быть при общем сепсисе, рожистом воспалении, цереброспинальном менингите.

В некоторых случаях (тяжелый сепсис, ряд злокачественных новообразований) количество лейкоцитов в литре крови может превысить 100×10^9/л, а лейкоцитарная формула напоминает картину крови при лейкозе – ***лейкемоидная реакция костного мозга.***

Нейтрофильный лейкоцитоз

Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия) – это увеличение содержания нейтрофилов в единице объема крови более 6,5×10^9/л) (рис. 3.6).

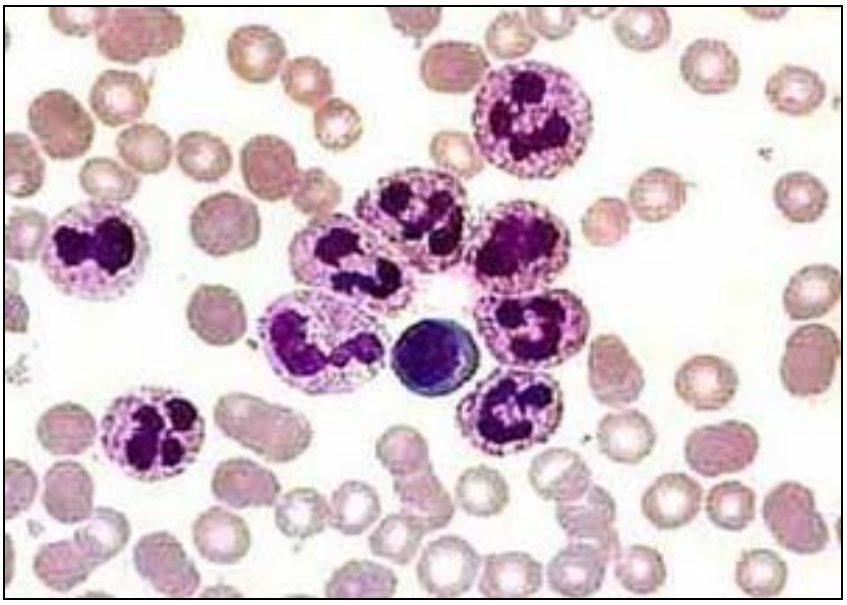


Рисунок 3.6. – Нейтрофильный лейкоцитоз
(Абдулкадыров К. М., 2004)

Существует множество причин нейтрофильного лейкоцитоза:

– гнойно-септические инфекции (бактериальные, грибковые, риккетсиозные, некоторые вирусные);

– отравления (угарный газ, мышьяк, ртуть, свинец, этиленгликоль);

– эндогенные интоксикации (эклампсия, кетоацидоз, уремия);

– кровотечение, некроз ткани;

– раздражение ЦНС (травма, наркоз, кровоизлияние в мозг);

– злокачественные опухоли, подагра, начальная стадия лучевой болезни;

– лекарственные средства (адреналин, глюкокортикоиды, вакцины) и др.;

– раздражение красного костного мозга (остеомиелит, метастазы злокачественной опухоли и др.).

Понятие о ядерном сдвиге в лейкоцитарной фомуле

Ядерный сдвиг (ЯС) в лейкоцитарной формуле – это изменение соотношения между незрелыми (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные) и зрелыми (сегментоядерные) формами нейтрофильных лейкоцитов. В зависимости от направленности изменений различают ядерный сдвиг влево и вправо. Увеличение в крови незрелых форм нейтрофилов – *ядерный сдвиг влево,* а преобладание зрелых форм с гиперсегментацией ядра (>5 сегментов) на фоне уменьшения количества молодых клеток – *ядерный сдвиг вправо.*

Выделяют следующие ***виды ядерного сдвига влево:***

гипорегенеративный ЯС – характерно увеличение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов при нормальном либо незначительном увеличении количества лейкоцитов в единице объема крови до (10-12)×10^9/л крови;

регенеративный ЯС – сопровождается увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов и появлением метамиелоцитов при умеренном повышении общего количества лейкоцитов в единице объема крови – до (12-25)×10^9/л крови);

гиперрегенеративный ЯС – сопровождается резким возрастанием в крови процентного содержания миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных форм нейтрофилов на фоне существенного повышения общего количества лейкоцитов в единице объема крови до (25-50)×10^9/л крови;

лейкемоидный ЯС – в мазке крови обнаруживаются промиелоциты, миелоциты, существенно возрастает содержание

метамиелоцитов и палочкоядерных форм при уменьшении процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов, общее количество лейкоцитов в единице объема крови достигает 50×10^9/л крови и более, что напоминает картину хронического миелолейкоза;

регенеративно-дегенеративный ЯС – сопровождает лейкоцитоз (до $10\text{-}20\times10^9$/л крови) и характеризуется гиперпродукцией в костном мозге патологически измененных лейкоцитов с нарушением их созревания, вследствие чего в крови отмечается увеличение количества незрелых гранулоцитов с признаками дегенерации;

дегенеративный ЯС отмечается при лейкопении, является следствием глубокого угнетения или нарушения лейкопоэза, характеризуется увеличением процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов (более 10%), уменьшением процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов, их дегенеративными изменениями, отсутствием в мазке крови промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов.

Нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево характерен для острых гнойных воспалительных процессов (гнойного аппендицита, гнойного холецистита, перитонита и др.) и является следствием реактивной стимуляции лейкопоэза. При этом в кровь поступают незрелые лейкоциты: палочкоядерные, метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты и даже бласты (при лейкемоидных реакциях).

Небольшой нейтрофильный лейкоцитоз с гипорегенераторным ядерным сдвигом влево отмечается при легком течении острых инфекционных заболеваний, поверхностных воспалительных процессах, катаральном воспалении кишечника, абортивных инфекциях, полиартритах, ранних стадиях неосложненных опухолей, введении лекарств и растворов, при некоторых злокачественных опухолях без распада.

Регенеративный ядерный сдвиг формулы влево отмечается при умеренном течении острых инфекционных заболеваний, при обострении хронических инфекций (например туберкулёза лёгких).

Гиперрегенеративный ядерный сдвиг влево наблюдается при многих тяжело протекающих острых инфекционных заболе-

ваниях (сыпном тифе, дифтерии, дизентерии, цереброспинальном менингите, роже, сепсисе, крупозной пневмонии и др.).

При нейтрофильном лейкоцитозе на фоне тяжелых инфекционных заболеваний, интоксикаций может наблюдаться ***регенеративно-дегенеративный или дегенеративный*** ядерный сдвиг влево. Дегенеративный ядерный сдвиг влево отражает терминальную стадию угнетения гранулоцитопоэза после его предшествующей запредельной стимуляции.

Следует отметить, что незрелые формы нейтрофилов в крови не появляются при физиологическом лейкоцитозе.

Ядерный сдвиг вправо – следствие первичного угнетения миелопоэза: аплазии костного мозга, мегалобластического кроветворения и др. Сопровождается уменьшением числа палочкоядерных нейтрофилов при отсутствии других молодых форм клеток, гиперсегментацией ядер нейтрофилов и дегенеративными изменениями их цитоплазмы.

Базофилия

Базофильный лейкоцитоз (базофилия) – увеличение содержания базофилов (>0,1×10^9/л) в крови встречается редко.

Базофилия может развиваться при аллергических заболеваниях анафилактического типа, аутоиммунных заболеваниях (неспецифический язвенный колит, коллагенозы, тиреоидит), гипофункции щитовидной железы, хроническом миелолейкозе, истинной полицитемии, сахарном диабете I типа, после спленэктомии, при введении в организм чужеродного белка.

Эозинофилия

Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия) – увеличение содержания эозинофилов в крови (>0,4×10^9/л). Эозинофилия наблюдается при глистных инвазиях (аскаридоз, лямблиоз, описторхоз, трихинеллез, филляриоз и др.) – одной из наиболее частых ее причин. Эозинофилы уничтожают личинок паразитов («киллеры» личинок) благодаря наличию в гранулах катионного белка – «главного основного протеина». При глистных инвазиях кишечника эозинофилия чаще не превышает 8-12%. Высокая

эозинофилия характерна для поражения органов эхинококком и трихинеллами (30-50% и более).

Эозинофилия отмечается при аллергических заболеваниях: бронхиальной астме (особенно в промежутках между приступами и в начале их), сенной лихорадке, крапивнице, сывороточной болезни, при ряде кожных заболеваний аллергического характера (псориаз, хроническая экзема и др.), при аутоиммунных заболеваниях, вирусных и бактериальных инфекциях, приеме лекарственных препаратов (пенициллин, сульфаниламиды и др.), гипофункции коры надпочечников.

При острых инфекционных заболеваниях повышение количества эозинофилов и лимфоцитов – благоприятный признак, предвещающий выздоровление (постинфекционная эозинофилия).

Эозинофилию отмечают при гемобластозах (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз), некоторых эндокринопатиях (гипофизарная кахексия, микседема и др.).

Лимфоцитоз

Лимфоцитарный лейкоцитоз (лимфоцитоз) – увеличение содержания лимфоцитов в крови более 3×10^9/л (рис. 3.7).

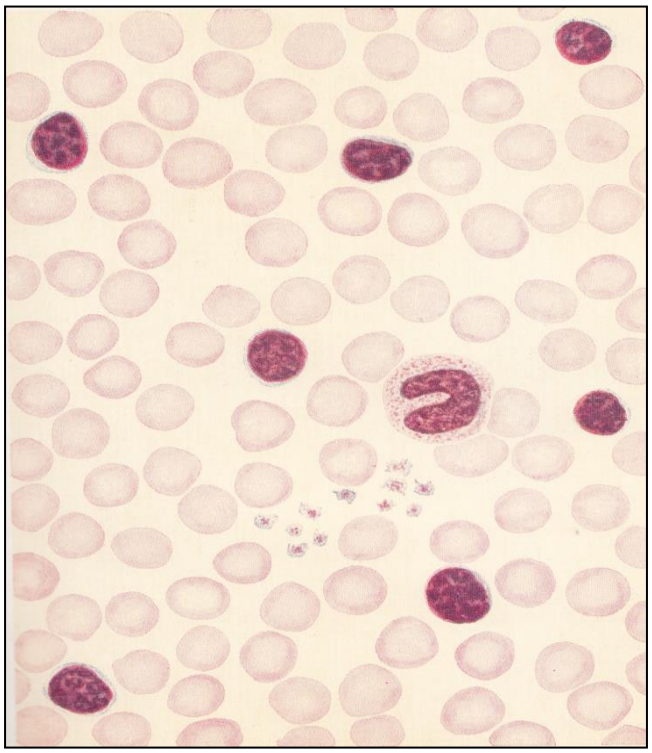


Рисунок 3.7. – Лимфоцитоз в периферической крови

Различают абсолютное и относительное увеличение содержания лимфоцитов в единице объема крови. Относительный лимфоцитоз – это увеличение лишь процентного содержания лимфоцитов в единице объема крови без повышения их общего количества.

Абсолютный лимфоцитоз чаще обусловлен иммунным ответом на инфекционные и неинфекционные антигены и суперантигены, поликлональные иммуностимуляторы. Выраженный лимфоцитоз возникает при инфекции, характеризующейся внутриклеточным персистированием возбудителя, а также при аутоиммунных процессах.

Лимфоцитоз отмечается при вирусной и бактериальной инфекции с гиперчувствительностью замедленного типа, туберкулёзе, сифилисе, коклюше, редких формах язвенной некротической ангины, тифопаратифозных заболеваниях, малярии, токсоплазмозе, действии некоторых лекарственных препаратов (фенобарбитал, аспирин, адреналин и др.).

Моноцитоз

Моноцитарный лейкоцитоз (моноцитоз) – увеличение количества моноцитов в единице объема крови (>$0{,}7\times10^9$/л).

Моноцитоз – проявление защитной реакции мононуклеарно-фагоцирной системы (МФС).

Увеличение процентного содержания моноцитов в лейкоцитарной формуле при нормальном или слегка повышенном общем количестве лейкоцитов наблюдается при хронической инфекции с наличием гранулематозного воспаления (сифилис, туберкулёз, бруцеллез, лепра, затяжной септический эндокардит), брюшной тиф и другие сальмонеллезы, при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, в период выздоровления после перенесенных острых инфекционных болезней, малярии, иногда при злокачественных опухолях. Моноцитоз часто сопровождает глистные инвазии.

Лейкопения

Лейкопения – это снижение количества лейкоцитов в единице объема крови менее 4×10^9/л. Уменьшение количества лейкоцитов может происходить как равномерно, так и с преимуще-

ственным снижением какого-либо одного вида (нейтро-, эозино-, моноцито- и лимфоцитопения). Уменьшение количества базофилов не имеет диагностического значения ввиду незначительного содержания их в нормальной крови.

Лейкопения может быть физиологической (конституциональной) и патологической.

В основе развития патологической лейкопении лежат следующие механизмы:

– снижение продукции лейкоцитов и выхода их из костного мозга в кровь (угнетение лейкопоэза при токсическом воздействии, поражении костного мозга опухолевыми метастазами);

– усиленное разрушение лейкоцитов в костном мозге и периферической крови химическими и лекарственными веществами, иммунными факторами;

– активация апоптоза;

– переход лейкоцитов (хоуминг) в ткани для выполнения функций;

– перераспределение пулов лейкоцитов в сосудах.

Угнетение лейкопоэза в костном мозге является преобладающим в патогенезе лейкопении. К таким видам лейкопении относят алейкию или панмиелофтиз (поражение костного мозга при сепсисе, под влиянием химических ядов, например, бензола, при лучевой болезни, при употреблении в пищу перезимовавших в поле злаков, при некоторых видах авитаминоза, алиментарной дистрофии). При этом наряду с тяжелой лейкопенией (до нескольких сотен клеточных элементов в 1 мл крови) наблюдается анемия.

Развитие лейкопении возможно после первичного лейкоцитоза в результате повышенной гибели лейкоцитов в гнойных очагах и истощения гранулопоэза. Так, при остром приступе малярии вначале отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, быстро переходящий в лейкопению.

При аутоиммунной лейкопении сочетаются ускоренная гибель клеток-предшественников, а также аутоиммунный цитолиз зрелых лейкоцитов в крови и тканях.

Лимфопению при стрессе связывают с активацией апоптотической гибели лимфоцитов в органах лимфопоэза. Ускорение апоптотической гибели лимфоцитов отмечается при ВИЧ-инфекции.

Нейтропения

Нейтрофильная лейкопения (нейтропения) – уменьшение количества нейтрофилов в единице объема крови менее 2×10^9/л.

Уменьшение количества нейтрофилов в единице объема крови – следствие тяжелого повреждения костного мозга при инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, сепсис, малярия, грипп, вирусный гепатит, краснуха, ветряная оспа, ВИЧ-инфекция), действия ионизирующего излучения, химических веществ (производные бензола, нитрозосоединения, пестициды, продукты перегонки нефти и др.), что приводит к снижению пролиферативной активности клеток-предшественников миелопоэза, нарушению их дифференцировки.

Уменьшение созревания гранулоцитов в костном мозге отмечается при белковом голодании, дефиците витаминов, микроэлементов. При дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты нарушается синтез ДНК, что ведет к преждевременной гибели предшественников гранулоцитов в костном мозге (неэффективный гранулоцитопоэз).

Вытеснение предшественников гранулоцитов происходит при метастазах опухоли в костный мозг, остром лейкозе. Резкое снижение нейтрофилов в крови наблюдается при синдроме «ленивых лейкоцитов». При этом, как правило, нарушен выход лейкоцитов из красного костного мозга.

Нейтропения встречается при приеме некоторых лекарственных препаратов (больших доз бутадиона, сульфаниламидов, барбитуратов, новарсенола). Цитостатики могут вызывать нейтропению путем повреждения ДНК или нарушения ее синтеза. Подобным образом действуют антигистаминные препараты, левомицетин и другие.

Иммунный механизм нейтропении обусловлен образованием антител к нейтрофильным гранулоцитам. Он может быть аутоиммунным или гаптеновым. Аутоиммунные антитела к специфическим антигенам нейтрофилов выявляются при аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанке, ревматоидном артрите, гломерулонефрите, хроническом лимфолейкозе и других.

Гаптеновая нейтропения развивается при приеме лекарств (анальгин, бутадион, барбитураты, противотуберкулёзные средства и др.), выступающих в роли гаптенов, которые после соединения с белками на поверхности нейтрофилов превращаются в полноценные антигены, индуцируя комплемент- или антителозависимый лизис лейкоцитов.

При спленомегалии нейтропения может быть обусловлена секвестрацией и повышенным разрушением нейтрофилов в селезенке.

При анафилактическом шоке, инфекции с выраженной эндотоксемией, при гемодиализе со скоплением нейтрофилов в сосудах лёгких наблюдается перераспределительная нейтропения.

Реже нейтропения может развиться вследствие генетически обусловленной гиперчувствительности к лекарственному препарату (идиосинкразия), в основе которой лежит дефект ферментных систем его метаболизма.

Нейтропения может быть наследственной.

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз – клинико-гематологический синдром, характеризующийся резким снижением в периферической крови общего количества лейкоцитов менее $1{,}0\times10^9$/л или гранулоцитов менее $0{,}75\times10^9$/л. Различают три формы агранулоцитоза: миелотоксический, иммунный и идиопатический (причина не установлена).

Иммунный агранулоцитоз обусловлен образованием антител к гранулоцитам или их предшественникам, миелотоксический – воздействием на красный костный мозг агентов, угнетающих гранулоцитопоэз (см. «Нейтропении»), что, как правило, приводит к поражению и других ростков костного мозга.

Агранулоцитоз может сочетаться с нарушением образования других форменных элементов крови из-за полного опустошения красного костного мозга (аплазия, или панмиелофтиз).

При агранулоцитозе снижается резистентность к бактериальной и грибковой инфекции, что ведет к инфекционному поражению слизистых оболочек ротовой полости, носа, носоглотки, глаз, половых органов, в тяжелых случаях развивается язвенно-некротическая ангина, сепсис.

Эозинопения

Эозинопения – снижение абсолютного содержания эозинофилов в единице объема крови менее $0{,}09\times10^9$/л.

Наблюдается при введении стероидных гормонов, стрессе, гиперкортицизме, после приступов анафилаксии, в первые дни инфаркта миокарда, в период разгара инфекционных заболеваний, что считается неблагоприятным признаком, указывающим на развивающуюся интоксикацию. Эозинопения может наблюдаться при тяжелом течении глистных инвазий, вызывающих тяжелую анемию и истощение организма.

В период манифестации аллергической реакции в крови может снижаться не только количество эозинофилов, но и базофилов вследствие их скопления в очаге аллергического воспаления.

Лимфоцитопения

Лимфоцитопения (лимфопения) – уменьшение количества лимфоцитов в единице объема крови менее $0{,}8\times10^9$/л. Встречается редко. Может наблюдаться при тяжелых острых инфекционных заболеваниях: сепсисе, туберкулёзе лимфатических узлов, кори, СПИДе, при иммуносупрессивной лекарственной терапии.

В механизмах развития активация апоптоза при стрессе, гиперкортицизме под влиянием глюкокортикоидов.

Относительная лимфопения (уменьшение процентного содержания) наблюдается при лейкемической форме миелолейкоза, при нейтрофильном лейкоцитозе при крупозной пневмонии, сепсисе и т. д.

Моноцитопения

Моноцитопения – уменьшение количества моноцитов в единице объема крови менее $0{,}15\times10^9$/л. Отмечается при тяжелых септических заболеваниях, миелоидном и лимфоидном лейкозах и, как правило, является относительной.

Глава 4

ЛЕЙКОЗ

Лейкоз – разновидность гемобластозов. Ранее использовался термин «лейкемия» (leukaemia – белокровие; греч. leukos – белый, haima – кровь).

Гемобластоз (*haemoblastosis*; гемо – кровь + греч. *blastos* – росток, зародыш) – общее название злокачественных заболеваний из клеток кроветворных органов. К ним относятся: **лейкоз** (*leukos* – белый) – системный опухолевый процесс с первичным поражением красного костного мозга; ***гематосаркома*** – внекостномозговые, первоначально локальные опухоли (преимущественно в лимфатических узлах – ***лимфомы)*** с последующим метастазированием в кроветворные органы, прежде всего в красный костный мозг.

Лейкоз – опухолевое заболевание красного костного мозга вследствие образования мутантного клона из низкодифференцированных кроветворных клеток, характеризуется анаплазией, гиперплазией, дисплазией и метаплазией кроветворной ткани (см. далее).

После этапа метастазирования гематосаркомы в красный костный мозг дифференцировать лейкоз и гематосаркому не представляется возможным.

Этиология и патогенез лейкозов

Этиология лейкозов до конца не выяснена. Для объяснения возникновения данной патологии предложены радиационная, химическая, вирусная и генетическая теории. Каждая из теорий подтверждается отдельными фактами, но ни одна из них не может считаться универсальной в отношении всех известных видов лейкозов.

В подтверждение ***радиационной теории*** свидетельствуют факты повышения заболеваемости острым и хроническим миелолейкозом у жителей Хиросимы и Нагасаки, у лиц, принимавших

участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной станции, у рентгенологов и радиологов, у детей, облученных in utero.

В эксперименте на животных показана возможность индуцировать лейкозы метилхлорантреном, диметилбензантраценом и др., что свидетельствует в пользу ***химической теории*** лейкозогенеза. Повышена частота заболеваний острыми лейкозами у людей, имеющих длительный контакт с летучими органическими растворителями, полициклическими углеводородами, мышьяковистыми соединениями, азокрасками, алкилирующими цитостатическими препаратами (циклофосфан, миелосан, хлорбутин).

Среди химических веществ, способных вызывать развитие лейкоза, – бензол, широко используемый в промышленности. Известно, что у интенсивно курящих в 3-4 раза возрастает риск заболеть острым миелоидным лейкозом, что связывают с действием бензола, уретана, нитрозаминов и др., содержащихся в табачном дыме. В развитии лейкоза возможно участие эндогенных химических канцерогенов, в том числе производных ароматических аминокислот, особенно тирозина и триптофана.

В основе ***вирусной теории*** лежат факты, свидетельствующие о возможности вирусов вызывать лейкозы у животных: птиц, мышей, крыс, хомячков, кошек, крупного рогатого скота. У человека доказано вирусное происхождение лимфомы Беркитта (вирус Эпштейна-Барр), Т-клеточного лимфолейкоза (ретровирусы HTLV-I).

У 25% пациентов с лимфогранулематозом (болезнь Ходжкина) выделен вирус Эпштейна-Барр. Установлено, что в геноме этих вирусов существуют специфические гены, участвующие в трансформации нормальной гемопоэтической клетки в лейкозную.

Генетическая теория имеет ряд убедительных аргументов. Значительно возрастает риск развития опухолей при наличии генетических дефектов, у пациентов с лейкозами часто выявляются хромосомные и геномные мутации. Среди хромосомных аберраций имеют наибольшее значение транслокация и делеция.

Известны случаи семейного лейкоза. Вероятность развития лейкоза у второго близнеца при развитии лейкоза у одного из близнецов составляет 25%.

К возникновению лейкоза предрасполагают болезни, связанные с геномными мутациями (болезнь Дауна, синдром Клайнфельтера, Тернера и др.). При болезни Дауна (трисомия 21 пары аутосом) острый миелоидный лейкоз наблюдается в 20 раз чаще.

Все перечисленные этиологические факторы могут оказывать как независимое, так совместное действие, приводя к злокачественному перерождению гемопоэтических клеток.

Все теории развития лейкоза основаны на представлении о ведущей роли онкогена, или гена, кодирующего фактор роста в канцерогенезе.

Гены кроветворных клеток, активирующиеся при контакте с вирусами, получили название протоонкогенов. На данный момент у человека установлена локализация более 60 протоонкогенов. В процессе опухолевой пролиферации большую роль играют продукты активируемых протоонкогенов – онкобелки факторы роста.

Согласно существующим представлениям, все клетки содержат протоонкогены (онкоген в неактивном состоянии), который активируется вследствие мутации либо эпигеномных нарушений.

Согласно 1-й концепции (мутационной теории), в клетках нет онкогена или гена «роста», его вносят вирусы, в результате чего он начинает давать «ошибочную» программу клетке, ведущей к безудержной пролиферации клетки.

Согласно 2-й концепции (эпигеномной теории), вирусы вносят в клетки ген «роста» или промотор для протоонкогена, вследствие чего последний запускает «ошибочную» программу в виде безудержной пролиферации. Другой механизм эпигеномной теории может заключаться в нарушении регуляции активности гена-репрессора под воздействием канцерогена либо коканцерогена.

Изменения генетической регуляции клетки лежат в основе биохимических особенностей опухолевой ткани. В результате репрессии одних генов прекращается синтез сопряженных с ними ферментов, структурных белков и др., дерепрессия других генов ведет к тому, что в клетке появляются новые типы белков, изоферментов. Опухолевая трансформация клетки приводит

к репрессии выработки ферментов и белков, позволяющих клетке выполнять специализированную функцию, и активации ферментов, обеспечивающих клеточное деление.

Патогенез лейкоза. В настоящее время общепризнанной является ***клональная теория*** патогенеза гемобластозов, согласно которой лейкозные клетки являются потомками одной мутировавшей гемопоэтической клетки-предшественницы. Доказательство этого – обнаружение в кариотипе подавляющего большинства опухолевых клеток одних и тех же хромосомных аберраций.

Согласно современным представлениям, развитие лейкоза проходит два этапа:

первый этап – образование моноклоновой опухоли (мутировавшая клетка, обладающая способностью интенсивно пролиферировать и давать потомство – клон);

второй этап – формирование злокачественной опухоли с признаками поликлоновой трансформации.

На первом этапе развития лейкоза появляется мутировавшая клетка. Эта стадия характеризуется:

– способностью интенсивно пролиферировать и давать потомство – клон;

– отсутствием признаков полиморфизма;

– отсутствием способности к апоптозу;

– длительным нахождением в стадии пролиферации;

– преимуществом в росте перед нормальными стволовыми элементами;

– частичным сохранением способности к дифференцировке;

– отсутствием метастазирования в органы и ткани;

– сохранением чувствительности клеток к химиотерапии**.**

В формировании опухолевого клона большую роль играет подавление апоптоза, что может быть связано с мутацией гена p53, контролирующего его активность.

На втором этапе опухоль становится поликлоновой, приобретает черты злокачественности, ее клетки утрачивают способность к дифференцировке, становятся более устойчивыми к цитостатической терапии, метастазируют с образованием экстрамедуллярных очагов кроветворения.

В патогенезе лейкоза различают следующие этапы:

– инициация (трансформация нормальной клетки в опухолевую);

– промоция;

– инфильтрация;

– прогрессия;

– метастазирование.

Инициация представляет собой образование под действием канцерогена клона мутировавших кроветворных клеток II-IV классов, обладающих способностью беспредельно размножаться и ее передачей дочерним клеткам по наследству. Инициация – процесс многостадийный. Трансформированные клетки могут оставаться в ткани длительное время в неактивной форме.

Второй этап канцерогенеза – *промоция (активация)*. Она проявляется под влиянием веществ-промоторов, или коканцерогенов (кротоновое масло и др.). Коканцерогены активируют размножение находящихся в латентном состоянии опухолевых клеток (моноклоновая стадия). Однако большинство канцерогенов являются полными, т. е. вызывают трансформацию и промоцию.

Инфильтрация характеризуется заселением лейкозными клетками всего костного мозга с угнетением и вытеснением ростков нормального кроветворения.

Прогрессия (поликлоновая стадия). В эту стадию формируется множество клонов лейкозных клеток с отбором наиболее устойчивых к химиотерапии, что свидетельствует об озлокачествлении заболевания. Новые клоны образуются вследствие повторных мутаций в лейкозных клетках. Они становятся устойчивыми к цитостатической терапии и метастазируют в другие органы и ткани.

Метастазирование характеризуется образованием лейкозных очагов вне костного мозга.

Для кроветворной ткани при лейкозе характерны: *анаплазия, гиперплазия, метаплазия и дисплазия.*

Анаплазия (дедифференцировка) – неспособность к дифференцировке, созреванию опухолевых клеток и потеря их специфических функций.

Гиперплазия – избыточная продукция опухолевых клеток, находящихся на разных стадиях созревания при отсутствии влияния обычных ростовых стимулов.

Метаплазия – стойкое изменение структуры ткани с преобразованием ее в ткань другого типа.

Дисплазия – вытеснение из красного костного мозга здоровых ростков гемопоэза: эритроцитарного, лейкоцитарного и мегакароцитарного, что приводит к развитию клинических синдромов лейкоза.

Таблица 4.1. – Основные этапы патогенеза лейкоза

Основные этапы	Характеристика этапов
Инициация	Лейкозогенный фактор (радиация, вирусы и др.) действуют на стволовые кроветворные клетки II-IV классов, вызывая их опухолевую трансформацию в результате мутационного превращения протоонкогенов в онкогены и инактивации антионкогенов
Промоция	Активация и гиперпролиферация лейкозных клеток при действии промотора с формированием клона лейкозных клеток, идентичных по фенотипу и генотипу (моноклоновая стадия)
Инфильтрация	«Расселение» лейкозных клеток в костном мозге с угнетением нормального гемопоэза
Прогрессия	Формирование множества клонов лейкозных клеток, различающихся по фенотипу и генотипу (поликлоновая стадия) и естественный отбор наиболее автономных из них, что ведет к «озлокачествлению» заболевания
Метастазирование	Образование очагов патологического кроветворения вне костного мозга вследствие способности лейкозных клеток к инвазии, интра- и экстравазации, миграции по сосудистой системе, имплантации и пролиферации в разных тканях и органах

Следует отметить, что лейкозная клетка способна к безудержному размножению, но не способна к дифференцировке либо обладает частично сохраненной способностью к дифференцировке с нарушением своих специфических функций. Клетки

опухолевого клона устойчивы к апоптозу, имеют преимущество в росте, более активны в захвате питательных веществ по отношению к нормальным клеткам. Клетки лейкозного клона могут продуцировать цитокины, угнетающие пролиферацию нормальных стволовых клеток.

Классификация лейкозов

Существует множество вариантов лейкозов, что создает необходимость их классификации.

Наиболее общепринятые критерии классификации лейкозов:

1) по цитогенетическому происхождению опухолевого клона (по морфологии опухолевой клетки);

2) по способности к дифференцировке опухолевых клеток;

3) по количеству лейкоцитов в единице объема крови.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), выделяют злокачественные иммунопролиферативные болезни: опухоли из клеток лимфоидного ряда и опухоли из клеток миелоидного ряда.

Морфологическим субстратом опухоли при острых лейкозах являются бластные клетки: миелобласты, лимфобласты, монобласты и другие клетки злокачественного клона. Важно отметить, что бластные клетки опухолевого клона отличаются от нормальных бластов морфологически, гистохимически и функционально, часто имеют хромосомные аномалии, обладают большей продолжительностью жизни, лишены способности к апоптозу. При отсутствии лечения неопластический клон быстро вытесняет нормальные гемопоэтические элементы из кроветворной ткани и быстро манифестирует клинически.

По патогенетическому принципу *(степени нарушения дифференцировки лейкозных клеток)* лейкозы делят на острые и хронические. Но такая градация не отражает длительность заболевания.

Острыми называются лейкозы, при которых злокачественный клон полностью лишен способности к дифференцировке гемопоэтических клеток с остановкой их созревания на уровне II-IV классов.

По изменению количества лейкоцитов в периферической крови различают лейкемическую (высокий уровень лейкоцитов –

свыше 50×10^9/л), сублейкемическую (содержание лейкоцитов – в пределах $4\text{-}50\times10^9$/л), алейкемическую (отсутствие в крови лейкозных клеток, содержание лейкоцитов близко к норме) и лейкопеническую (содержание лейкоцитов ниже нормы, т. е. 4×10^9/л) формы лейкозов.

Один из главных критериев острого лейкоза – увеличение в костном мозге бластных клеток свыше 30%.

Хронический лейкоз характеризуется нарушением способности опухолевых кроветворных клеток к дифференцировке и созреванию. Морфологическим субстратом опухоли являются созревающие клетки (V класс), т. е. достигшие определенного уровня дифференцировки, и зрелые клетки (VI класс).

При хронических лейкозах злокачественные клетки могут аберрантно созревать и дифференцироваться, они обладают повышенной устойчивостью к апоптозу, хотя способность созревать не лишает их злокачественности. Хронический лейкоз имеет более стертую клинику и без лечения позволяет пациенту жить дольше, так как дифференцированные клоны клеток частично функциональны. Эти клоны более устойчивы к воздействию свободных радикалов, поэтому хронические лейкозы в целом более резистентны к радио- и химиотерапии, а некоторые их формы (например, хронический лимфолейкоз) до сих пор неизлечимы.

Следует подчеркнуть, что острый и хронический лейкозы развиваются на разной клональной основе. Острый лейкоз никогда не переходит в хронический. При остром лейкозе в периферической крови в значительных количествах присутствуют бласты. При хроническом лейкозе бласты в крови обнаруживаются в небольшом количестве, но возможно развитие бластного криза. Бластный криз характеризуется утратой способности некоторых клонов к дифференцировке и нарастанием количества бластных клеток в крови.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), выделяют злокачественные:

– иммунопролиферативные болезни (неоплазмы из клеток лимфоидного ряда);

– миелопролиферативные болезни (неоплазмы из клеток миелоидного ряда).

Острый лейкоз

Варианты острого лейкоза: миелобластный, лимфобластный, монобластный (миеломонобластный), плазмобластный, мегакариобластный, эритромиелобластный, недифференцированный.

При *остром миелобластном лейкозе (ОМЛ)* число лейкоцитов в крови составляет (20-30)×10^9/л и ниже, но может достигать (100-150)×10^9/л и выше. В мазке крови наряду с незначительным количеством зрелых сегментированных нейтрофилов нередко все поле зрения усеяно миелобластами (от 10 до 90%) (рис. 4.1).

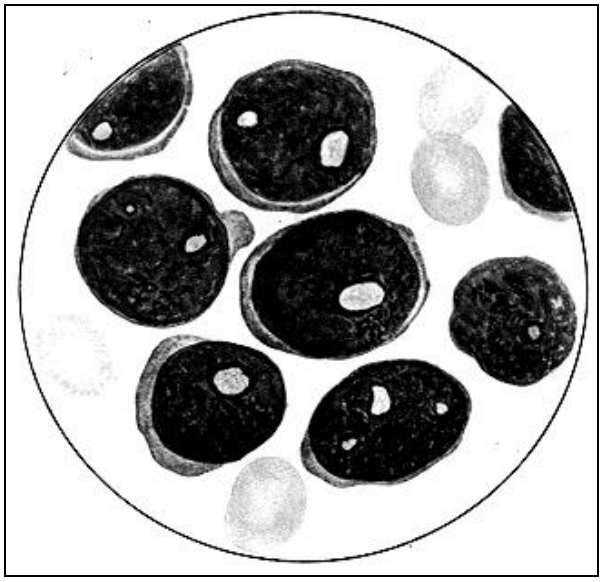


Рисунок 4.1. – Большое количество бластных клеток в периферической крови при остром миелобластном лейкозе
(Абдулкадыров К. М., 2004)

Субстратом острого лейкоза могут быть миелобласты, промиелоциты, монобласты, плазмобласты, эритробласты, мегакариобласты, недифференцированные клетки.

Для острого лейкоза характерно наличие ***лейкемического провала*** – «hiatus leicaemicus» (присутствие в крови клеток 4 и 6 классов и отсутствие клеток 5 класса – класса созревающих клеток).

Для острого миелобластного лейкоза наличие ***лейкемического провала*** проявляется присутствием в крови миелобластов и сегментоядерных нейтрофилов – зрелых клеток при отсутствии созревающих форм: миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных лейкоцитов.

У детей в 80% случаев встречается ***острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ),*** субстрат которого – пролиферирующие клоны лимфобластов. Около 75% случаев ОЛЛ представлено клонами В-лимоцитов и 20-25% – клонами Т-лимфоцитов. При остром лимфобластном лейкозе в крови преобладают лимфобласты (рис. 4.2).

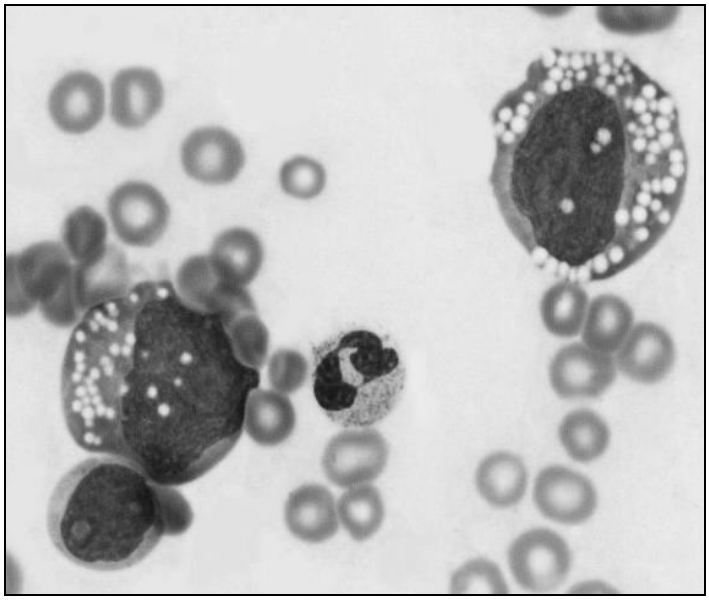


Рисунок 4.2. – Картина крови
при остром лимфобластном лейкозе
В периферической крови присутствует
большое количество лимфобластов
(Мосягина Е. Н., Торубарова Н. А., Владимирская Е. Б., 1981)

ОЛЛ имеет большое сходство по клинике с ОМЛ, однако для ОЛЛ характерны лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, менингеальные явления вследствие метастазов в головной мозг (нейролейкемия).

Следует отметить, что острый лимфобластный лейкоз чаще бывает у детей и подростков, латентный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев. В красном костном мозге отмечается инфильтрация лейкозными клетками (более 30%) с угнетением эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных клеток (панцитопения).

Без лечения смерть при ОЛЛ наступает через несколько недель (до шести месяцев), ремиссия наступает в 60-90% случаев.

Цитоморфологическая классификация (FAB-классификация) острых лейкозов

1. Острые миелоидные лейкозы:

– M_0 – острый миелобластный лейкоз с минимальными признаками дифференцировки;

– M_1 – острый миелобластный лейкоз без признаков вызревания;

– M_2 – острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания;

– M_3 – гипергранулярный острый промиелоцитарный лейкоз;

– M_{3v} – микрогранулярный острый промиелоцитарный лейкоз;

– M_4 – острый миеломонобластный лейкоз;

– M_{5a} – острый монобластный лейкоз без признаков вызревания;

– M_{5b} – острый монобластный лейкоз с признаками вызревания;

– M_6 – острый эритробластный лейкоз (эритролейкоз);

– M_7 – острый мегакариобластный лейкоз.

2. Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ):

– L1 – микролимфобластный ОЛЛ;

– L2 – ОЛЛ с типичными бластами;

– L1 – макролимфобластный ОЛЛ.

В 1995 г. Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL) предложено деление острых лимфобластных лейкозов на Т- и В-линейные лейкозы. В основе классификации лежит наличие специфических маркеров дифференцировки (CD-антигенов), которые могут быть выявлены с помощью моноклональных антител. Иммунофлюориметрически на лимфобластах выявляется маркер CD_{19}, типичный для В-клеток.

Другие формы острого лейкоза встречаются значительно реже.

Стадии клинического течения острого лейкоза:

– первая атака;
– развернутая стадия;
– терминальная стадия или выздоровление.

Стадия первой атаки охватывает период времени от появления первых клинико-гематологических симптомов заболевания до получения эффекта от проводимой терапии.

Развернутая стадия острого лейкоза (стадия развернутых клинических проявлений) характеризуется чередованием ремиссий и рецидивов. Ремиссия характеризуется исчезновением проявлений лейкоза под влиянием цитостатической терапии. Она может быть полной и неполной. Полная ремиссия характеризуется нормализацией клинико-гематологических показателей крови и костного мозга не менее чем на 1 месяц. Содержание бластных клеток в костном мозге при этом не должно превышать 5%, лимфоцитов – 30% при его нормальной общей клеточности. В периферической крови должны отсутствовать бласты, количество гранулоцитов должно превышать $1{,}5\times10^9$/л, количество тромбоцитов – 100×10^9/л, содержание гемоглобина – 100 г/л при отсутствии жалоб и клинических симптомов.

Под выздоровлением подразумевают полную ремиссию, сохраняющуюся в течение 5 лет и более. Без лечения острый лейкоз может привести к смерти пациента всего за несколько месяцев. Однако из-за малой устойчивости малодифференцированных лейкозных клеток к свободнорадикальному повреждению острые лейкозы в целом более чувствительны к агрессивной терапии.

Терминальная стадия острого лейкоза представляет собой завершающий этап опухолевой прогрессии при полном истощении нормального кроветворения и резистентности к цитостатической терапии. Причиной гибели пациентов чаще всего являются инфекционно-воспалительные осложнения (перитонит, пневмония, сепсис и др.), кровотечения, кровоизлияния во внутренние органы.

Хронический лейкоз

Классификация хронического лейкоза (Новицкий В. В., Гольдберг Е. Д., Уразова О. И., 2009):

– хронический миелопролиферативный лейкоз;

– хронический лимфопролиферативный лейкоз.

Хронические миелопролиферативные лейкозы:

– хронический миелолейкоз;

– хронический моноцитарный (миеломоноцитарный) лейкоз;

– хронический нейтрофильный лейкоз;

– хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром;

– эссенциальная тромбоцитопения;

– эритремия (истинная полицитемия);

– идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз).

Хронические лимфопролиферативные лейкозы:

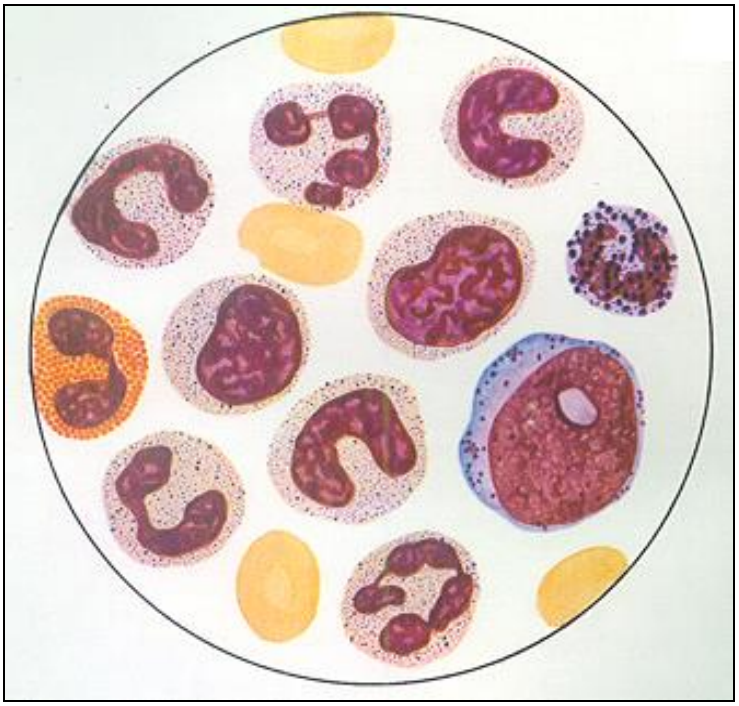
• *хронические В-клеточные лейкозы:*
  – хронический лимфолейкоз;
  – В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
  – парапротеинемические гемобластозы:
    - множественная миелома (миеломная болезнь);
    - макроглобулинемия Вальденстрема;
    - болезнь тяжелых цепей;
  – волосатоклеточный лейкоз;

• *хронические Т/NK-клеточные лейкозы:*
  – Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
  – Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов;
  – агрессивный NK-клеточный лейкоз.

ХМЛ часто сопровождается резким повышением общего количества лейкоцитов в крови (50×10^9/л-600×10^9/л) с наличием в крови созревающих гранулоцитов: миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов (рис. 4.3).

Процентное содержание созревающих нейтрофилов в лейкоцитарной формуле – преобладающее над клетками IV класса. Для ХМЛ характерно повышение в крови количества эозино-

фильных и базофильных лейкоцитов ***(эозинофильно-базофильная ассоциация)***.



1 – нейтрофильный промиелоцит;
2 – миелоциты;
3 – метамиелоцит;
4 – палочкоядерный лейкоцит;
5 – сегментоядерный лейкоцит

Рисунок 4.3. – Картина крови при хроническом миелолейкозе
(Мосягина Е. Н., Торубарова Н. А., Владимирская Е. Б., 1981)

В редких случаях ХМЛ может протекать при нормальном и даже пониженном общем количестве лейкоцитов в крови. В других случаях картина крови может быть без изменений, а диагноз лейкоза ставится лишь при исследовании пунктата костного мозга (алейкемический тип миелолейкоза).

Все клональные клетки при ХМЛ содержат филадельфийскую хромосому, а также экспрессируют химерный abl/bcr белок – протеинкиназу p210. В отличие от острых лейкозов моноклоновая («доброкачественная») стадия хронического лейкоза более продолжительная (годы, десятилетия).

ХМЛ проходит три стадии:

- хроническую;
- развернутую (акселерации);
- терминальную (бластной транформации).

Хроническая стадия характеризуется длительным компенсированным течением. Содержание бластных клеток в костном мозге не превышает 7%.

Вторая – *стадия развития* – характеризуется появлением экстрамедуллярных очагов кроветворения: возможно поражение разных систем, отмечается слабость, тяжесть в левом подреберье, геморрагический синдром.

Фаза бластной трансформации «бластный криз» (рис. 4.4) характеризуется резким увеличением количества миелобластов в костном мозге и периферической крови (более 30%), прогрессированием анемии, тромбоцитопении, формированием лейкемических инфильтратов вне костного мозга.

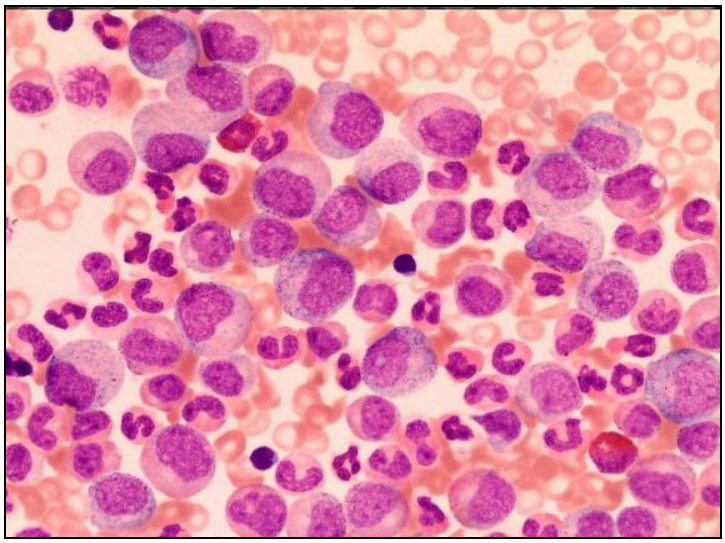


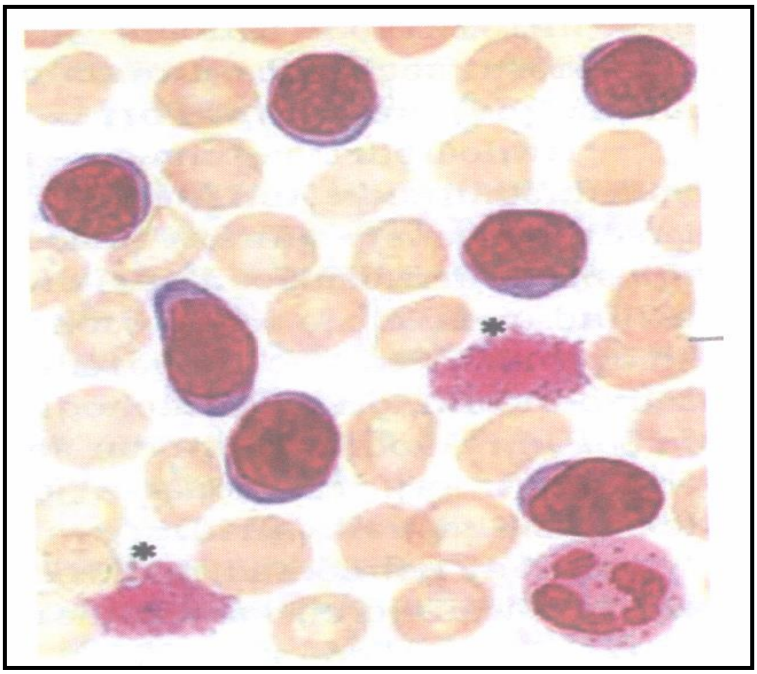
Рисунок 4.4. – Бластный криз при хроническом миелолейкозе
(Мосягина Е. Н., Торубарова Н. А., Владимирская Е. Б., 1981)

Клиническая картина при ХМЛ часто характеризуется неясной симптоматикой, спленомегалией, в основном им болеют люди старшего возраста (40-60 лет). Без лечения продолжительность жизни при ХМЛ составляет 18-24 месяца.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

При ХЛЛ общее количество лейкоцитов может доходить (и превышать) до $(300\text{-}500)\times10^9$ в 1 л крови. Для картины периферической крови (исследование мазка) характерно присутствие исключительно лимфоцитов (до 80% и более), причем наряду со зрелыми лимфоцитами встречаются лимфобласты и тени

Боткина-Гумпрехта, представляющие собой поврежденные при приготовлении мазка ядра лимфоцитов (рис. 4.5).



* – тени Боткина-Гумпрехта

Рисунок 4.5. – Картина крови при хроническом лимфолейкозе
(Мосягина Е. Н., Торубарова Н. А., Владимирская Е. Б., 1981)

Специфика ХЛЛ состоит в том, что у клеток патологического клона при наличии некоторых признаков созревания нет способности к переходу в плазмоциты. Клетки имеют морфологию зрелых малых лимфоцитов, однако они несут хромосомные аномалии и функционально неполноценны, что обуславливает гипогаммаглобулинемию, снижение иммунитета и тенденцию к аутоиммунным заболеваниям. Пролиферирует лишь небольшая часть клона, что увеличивает длительность течения заболевания. Атипичные псевдозрелые лимфоциты являются долгоживущими (ослабление апоптоза) и накапливаются в крови (до 99%), обуславливая лимфоцитоз.

В костном мозге при ХЛЛ лимфоциты составляют более 30% от общего количества клеток костного мозга. Иммунологически лимфоидные клетки при ХЛЛ на клеточной мембране имеют маркеры CD_{19}, CD_{20}, CD_{21} и CD_{24}. Вследствие разрастания лимфоидной ткани при ХЛЛ происходит увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки. Опухолевые клетки (лимфоциты)

неполноценны, что становится причиной нарушения иммунного ответа, увеличения аутоиммунных заболеваний, инфекционных осложнений. ХЛЛ характеризуется более длительным течением (до 15-20 лет), в отличие от острого лимфолейкоза.

Парапротеинемические гемобластозы. К ним относятся опухоли В-клеточного происхождения – *множественная миелома (миеломная болезнь), макроглобулинемия Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей.* Их особенность – сохранение способности В-клеток к дифференцировке до иммуноглобулинпродуцирующих клеток. Секретируемые ими белки (парапротеины) отличаются строгой однотипностью тяжелых и легких цепей либо представляют собой структурно аномальные молекулы иммуноглобулинов. При этом подавляется образование нормальных иммуноглобулинов, что в свою очередь приводит к развитию возвратных инфекций.

При ***множественной миеломе (миеломной болезни)*** в 20% случаев продуцируются легкие цепи иммуноглобулинов, которые из-за низкой молекулярной массы быстро фильтруются в почках и могут не обнаруживаться в сыворотке крови, но выявляются в моче (протеинурия Бенс-Джонса). Из-за остеолитических повреждений, обусловленных продукцией клетками миеломы остеокластактивирующих факторов (IL-1, TNF-α, TNF-β), развиваются гиперкальциемия и связанные с ней поражения нервной и сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта, развиваются тромбоцитопения, анемия, лейкопения.

Макроглобулинемия Вальденстрема характеризуется продукцией опухолевыми В-лимфоцитами макромолекулярных моноклональных парапротеинов класса IgM. Характерно повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции, предрасположенность к тромбозу, увеличение СОЭ. Обнаруживается увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия.

Болезни тяжелых цепей представляют собой В-клеточные лимфоидные опухоли с разнообразной клинической и морфологической картиной и секрецией фрагментов тяжелых цепей разных классов иммуноглобулинов. Выделяют абдоминальную форму, характеризующуюся развитием синдрома мальабсорбции, и лёгочную форму – с бронхопульмональными поражениями.

Клинические синдромы при лейкозе

Общие нарушения в организме при лейкозе проявляются в виде ряда ***клинических синдромов****: анемического, геморрагического, инфекционного, интоксикационного, пролиферативного (метастатического).*

Анемический синдром обусловлен подавлением эритропоэза и вытеснением нормального эритроидного ростка из костного мозга опухолевым, что приводит к развитию гипо- или апластической анемии. Этому способствует нарушение утилизации витамина B_{12} и железа эритробластами, повышенный гемолиз эритроцитов. У пациентов появляются признаки анемии: бледность, одышка, сердцебиение.

Геморрагический синдром при лейкозе обусловлен угнетением и вытеснением тромбоцитарного ростка. Развивается тромбоцитопения, приводящая к нарушению сосудисто-тромбоцитарного и гемокоагуляционного гемостаза, что проявляется кровоточивостью из мелких сосудов (десен, носа, кишечника, петехии и экхимозы на коже, метроррагии, кровоизлияния в мозг) (рис. 4.6, 4.7).

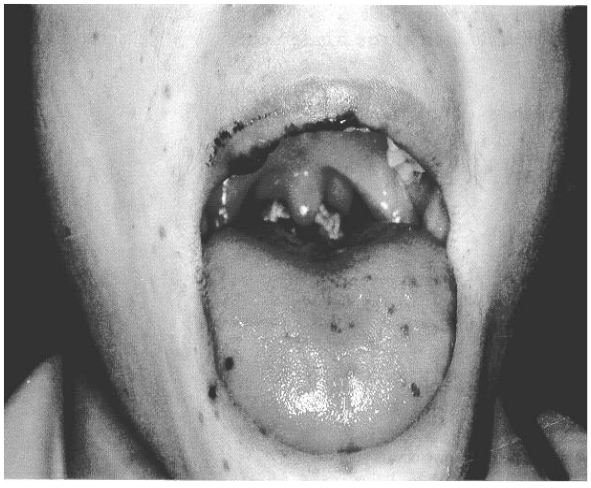


Рисунок 4.6. – Геморрагии на слизистых оболочках ротовой полости при остром лейкозе
(Павлова М. П., 1988)

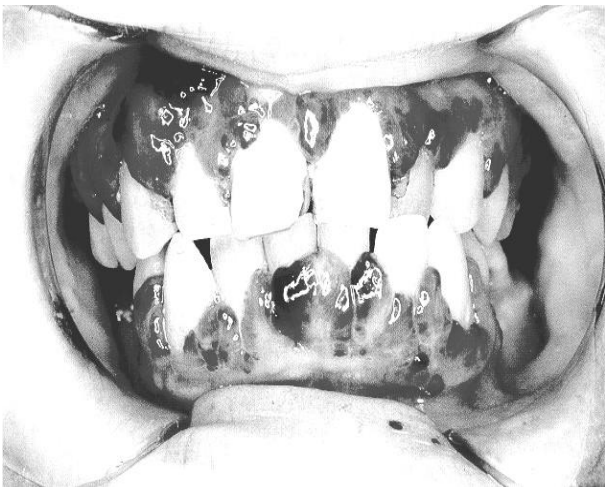


Рисунок 4.7. – Гипертрофия десен и геморрагии при остром монобластном лейкозе
(Павлова М. П., 1988)

Инфекционный синдром обусловлен неспособностью лейкозных клеток к выполнению защитных функций (фагоцитоз, синтез антител и др.), а также лейкопенией. Вследствие этих при-

чин организм пациента с лейкозом становится восприимчивым не только к патогенной микрофлоре, но и к условно-патогенным микроорганизмам. У пациентов выявляются как локальные формы инфекции (кандидозный стоматит, гингивит, поражение слизистых оболочек), так и генерализованные (пневмония, сепсис и др.).

Интоксикационный синдром обусловлен воздействием на организм токсических продуктов распада нормальных и лейкозных клеток, нуклеопротеид мочевой кислоты и др. Сопровождается лихорадочным и болевым синдромами, снижением аппетита, массы тела, общей слабостью.

Пролиферативный (метастатический) синдром обусловлен увеличением органов в размере вследствие формирования в них лейкемических инфильтратов. Выделяют следующие варианты пролиферативного синдрома:

- лимфопролиферативный (лимфоаденопатия);
- гепатоспленомегалия;
- нейролейкоз;
- оссалгия;
- поражение других органов и тканей.

Лимфоаденопатия. Происходит увеличение лимфатических узлов разных групп в связи с пролиферацией в них лейкозных клеток. При этом выявляются множественные, плотные, эластичные, округлые конгломераты лимфоузлов размером от 1 до 8 см, которые могут быть спаяны друг с другом. При пальпации они, как правило, безболезненны. Увеличение брыжеечных лимфатических узлов и гипертрофия червеобразного отростка могут вызывать боль в области живота. Гипертрофированные внутригрудные лимфатические узлы могут привести к сдавлению органов средостения.

Гепатоспленомегалия. Увеличение печени и селезенки связано с метастазированием в эти органы лейкозных клеток и образованием в них экстрамедуллярных очагов гемопоэза.

Нейролейкоз. Возникновение нейролейкоза обусловлено метастазированием опухолевых клеток в оболочки или вещество головного и спинного мозга, что наиболее характерно для острого лимфолейкоза. Поражение мозга сопровождается нарушением неврологического статуса – от легкой общемозговой симптома-

тики (головная боль, головокружение) до тяжелых очаговых поражений (нарушение сознания, снижение остроты зрения, дискоординация движений, дисфазия). Параллельно может отмечаться метастазирование опухолевых клеток в кожу с образованием специфических узелков – лейкемидов кожи, в вилочковую железу с гипертрофией тимуса.

Метастазирование трансформированных плазмоцитов при множественной миеломе (плазмоцитоме) в кости, в том числе кости черепа, способствует образованию в нем остеокластических очагов (очагов просветления).

Диагностика лейкозов

Наиболее часто используют следующие способы диагностики лейкозов:

– гематологическое исследование (анализ крови, пунктата костного мозга);

– гистологическое исследование крыла подвздошной кости (трепанобиопсия);

– иммунологическое исследование (с помощью флюоресцирующих моноклональных антител);

– цитогенетическое исследование (например, выявление филадельфийской хромосомы при хроническом миелолейкозе);

– цитохимическое исследование (исследование активности ферментов: кислой фосфатазы, миелопероксидазы, эстеразы и др.).

Предварительный диагноз лейкоза может быть поставлен при наличии клинических симптомов и изменений в периферической крови: присутствие бластов, анемия, изменение количества лейкоцитов, нейтропения, лимфоцитоз, тромбоцитопения.

Пункция костного мозга. При многих заболеваниях кроветворных органов изучение клеточного состава костного мозга имеет большое диагностическое значение и служит важным дополнением к результатам, полученным при исследовании морфологии форменных элементов крови. Дегенеративные изменения форменных элементов крови, усиленная регенерация, разного рода нарушения нормального эритропоэза, лейкопоэза нередко в костном мозгу проявляются раньше и в более ясной форме, чем в крови. Под микроскопом подсчитывается миелограмма –

процентное содержание разных клеток костного мозга, вычисляется лейко-эритробластическое отношение – отношение суммы клеток лейкоцитарного ряда к сумме клеток эритроцитарного ряда. В норме оно равно 2,5:1 – 4:1. При лейкозах лейко-эритробластическое отношение увеличивается.

Методика стернальной пункции. Пункцию проводят в процедурном кабинете с соблюдением правил асептики. Используют иглу Кассирского с предохранительным щитком-ограничителем и шприц на 10-20 мл. Игла и шприц должны быть стерильны и высушены спиртом и эфиром. У взрослых пунктируют чаще грудину (рукоятку или на уровне третьего-четвертого межреберья) по средней линии. Можно пунктировать подвздошную кость, ребра. У детей пунктируют подвздошную кость, пяточную, нижний эпифиз бедренной кости, грудину (рис. 4.8).

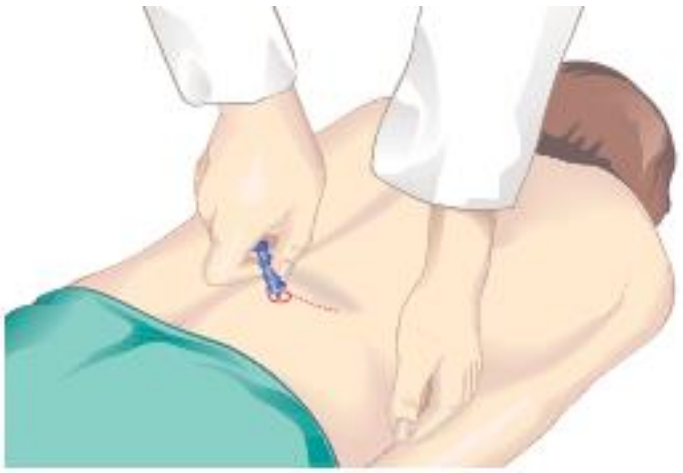


Рисунок 4.8. – Пункция подвздошной кости

Цитохимическая диагностика. Заключается в определении специфических для разных видов лейкозных клеток ферментов и включений.

Бласты миелоидного происхождения располагают тем или иным количеством необходимых для фагоцитоза ферментов и субстратов (миелопероксидаза, и др., таблица 4.2).

Для ОМЛ и ХМЛ характерна положительная реакция на миелопероксидазу, неспецифическую α-нафтилэстеразу, хлорацетатэстеразу, положительная реакция при окрашивании лизосом суданом черным на липиды, на сульфатированные гликозо-аминогликаны, ШИК-реакция на гликоген, на лизоцим. Поскольку

лимфоидные клетки не фагоцитируют, соответствующие цитохимические пробы у лимфобластов – отрицательные.

Таблица 4.2. – Цитохимические особенности бластных клеток при острых лейкозах разного происхождения

Варианты лейкозов		Субстраты цитохимических реакций						
		МПО	липиды	кислая фосфатаза	гликоген	α-НАЭ	ХАЭ	КСМ
Острый лимфобластный лейкоз		–	–	± крупно- или мелкогранулярная	++ крупно- или мелкогранулярная	–	–	–
Острый миелоидный лейкоз	M0	–	–	–	–	–	–	–
	M1, M2	++	++	+	+ диффузная	+ (не подавляется NaF)	±	–
	M3	+++	++	++	+++ диффузная	+ (не подавляется NaF)	+++	+++
	M4	+	+	++	± диффузная	+++ (частично подавляется NaF)	±	–
	M5a, M5b	+	+	++ (подавляется тартратом)	± диффузная	+++ (полностью подавляется NaF)	–	–
	M6	–	–	–	+ диффузно-гранулярная	–	–	–
	M7	–	–	+ (подавляется тартратом)	+ диффузно-гранулярная	+ (частично подавляется NaF)	–	–

МПО – миелопероксидаза; α-НАЭ – нафтилацетатэстераза; ХАЭ – хлорцетатэстераза; КСМ – кислые сульфатированные мукополисахариды; «–» – отрицательная реакция; «±» – положительная реакция в единичных клетках; «+» – слабая реакция; «++» – умеренная реакция; «+++» – интенсивная реакция

У лимфоидных клеток, в отличие от миелоидных, положительна гистохимическая проба на терминальную дезоксинуклеотил-трансферазу (ТДТ-трансферазу) – фермент, обеспечивающий альтернативный процессинг клонально-специфичных молекул (антител либо Т-клеточных рецепторов). Для ХЛЛ характерна положительная PAS-реакция на гликоген.

Иммунологическая диагностика. Современный стандарт дифференциальной диагностики гемобластозов (лейкозов) предусматривает обязательное иммуннофлюориметрическое исследование, в частности определение антигенов (CD-антигенов, claster differentiation), характерных для клеток разного происхождения и степени дифференцировки. На клетках миелоидного ряда присутствуют антигены CD_{11}, $CD_{13\text{-}15}$, CD_{33}, CD_{36}, CD_{41}, CD_{42}, CD_{65}, HLA-DR, на клетках лимфоидного ряда – CD_1-CD_5, CD_7-CD_{10}, CD_{19}, CD_{20}, CD_{22}, CD_{53}, CD_{57}.

Изучение поверхностных CD-антигенов стало рутинной стандартизованной процедурой в 80-х годах XX века с появлением технологии моноклональных антител, красителей-флюорохромов и метода проточной цитофлюориметрии. Суть методики в том, что клетки крови обрабатывают моно-клональными антителами с флюоресцентной меткой и направляют с потоком жидкости в капилляр проточного аналитического цитофлюориметра, освещенного лазером. Измерение интенсивности флюоресценции отдельных клеток, проходящих через лазерный пучок, позволяет оценить количество экспрессируемых ими CD-антигенов. Этот метод позволяет точно диагностировать тип лейкоза по наличию на мембране опухолевых клеток тех или иных CD-маркеров, что важно для выбора схем лечения.

Так, при Т-клеточных лимфобластных лейкозах отмечают положительную реакцию иммунофлюоресценции с антителами против компонентов Т-клеточного рецептора (антигенов CD_5-CD_7), при В-клеточных лимфобластных лейкозах, в зависимости от степени дифференцировки бластов, отмечают положительную реакцию с антителами против легких цепей иммуноглобулинов, для хронических лимфолейкозов характерны иммунофенотипы CD_5, CD_{19}, CD_{20}, CD_{23}, CD_{24}.

Цитогенетическая диагностика позволяет выявить геномные и хромосомные мутации – изменение количества хромосом либо их качества (транслокации, делеции и др.). Хромосомные аномалии отмечаются у 80-90% пациентов с острым миелобластным лейкозом, с хроническим миелолейкозом и у 50% пациентов с хроническим лимфолейкозом. Для ХМЛ и ОЛЛ характерна (у 90%) филадельфийская хромосома (транслокация t (9;22)) в виде укорочения длинного плеча хромосомы 22-й пары. Для ОМЛ (M_{1-2}) характерна транслокация t (8;21), для M_3 – t (15;17). Для ХМЛ кроме филадельфийской хромосомы характерна добавочная Ph-хромосома, трисомия 8 и др.

Для хронического миеломоноцитарного лейкоза выявляется делеция короткого плеча 12-й хромосомы (12p), делеция длинного плеча 7-й хромосомы, трисомия 8-й хромосомы.

Цитогенетическими маркерами ХЛЛ является делеция длинного плеча хромосом 13 и 11, трисомия по 12-й хромосоме, удлинение длинного плеча 14-й хромосомы.

Глава 5

ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза – это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, поддерживающих циркулирующую кровь в жидком состоянии и обеспечивающих остановку кровотечения при повреждении сосуда.

В осуществлении гемостаза принимают участие:

– сосудистая стенка;

– форменные элементы крови, в первую очередь тромбоциты;

– свертывающая система крови (прокоагулянты);

– противосвертывающая система крови (антикоагулянтная и фибринолитическая система).

Условно выделяют два вида гемостаза: первичный (сосудисто-тромбоцитарный) и вторичный (коагуляционный, или биохимический).

Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз обеспечивают сосудистая стенка и тромбоциты.

Вторичный гемостаз осуществляется при участии плазменных факторов свертывания крови (табл. 5.1), а также компонентов противосвертывающей системы.

Таблица 5.1. – Плазменные факторы свертывания крови

Фактор свертывания		Функции
I	Фибриноген	предшественник фибрина
II	Протромбин	предшественник тромбина
III	Тканевый тромбопластин	активатор внешнего (тканевого) пути свертывания
IV	Ионы кальция (Ca^{2+})	активируют большинство факторов свертывания крови
V	Проакцелерин	в активном состоянии (Va) ускоряет превращение протромбина в тромбин
VI	Акцелерин	исключен из классификации

Фактор свертывания		Функции
VII	Проконвертин	активирует фактор X
VIII	Антигемофильный глобулин А	участвует в активации фактора IX
IX	Фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В	участвует в активации фактора XI
X	Фактор Стюарта-Прауэра	в активном состоянии (Xa) –главный компонент протромбиназы – активатор протромбина
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (фактор Розенталя)	участвует в активации фактора X по внутреннему пути
XII	Контактный фактор (фактор Хагемана)	активирует внутренний путь свертывания крови при контакте с чужеродной поверхностью
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	переводит нерастворимый фибрин в растворимый
	Флетчера (прекалликреин)	участвует в активации фактора XII и образовании калликреина
	Фитцджеральда (кининоген)	участвует в образовании кинина и активации фактора XI

Механизмы коагуляционного гемостаза

В процессе свертывания крови выделяют ***4 фазы*** (рис. 5.1):

I фаза – протромбиназообразования;

II фаза – тромбинообразования;

III фаза – фибринообразования;

IV фаза – посткоагуляционная (включает ретракцию и фибринолиз).

Продолжительность первых трех фаз свертывания крови составляет 5-7 минут, вместе с IV фазой процесс свертывания крови длится 60-120 минут.

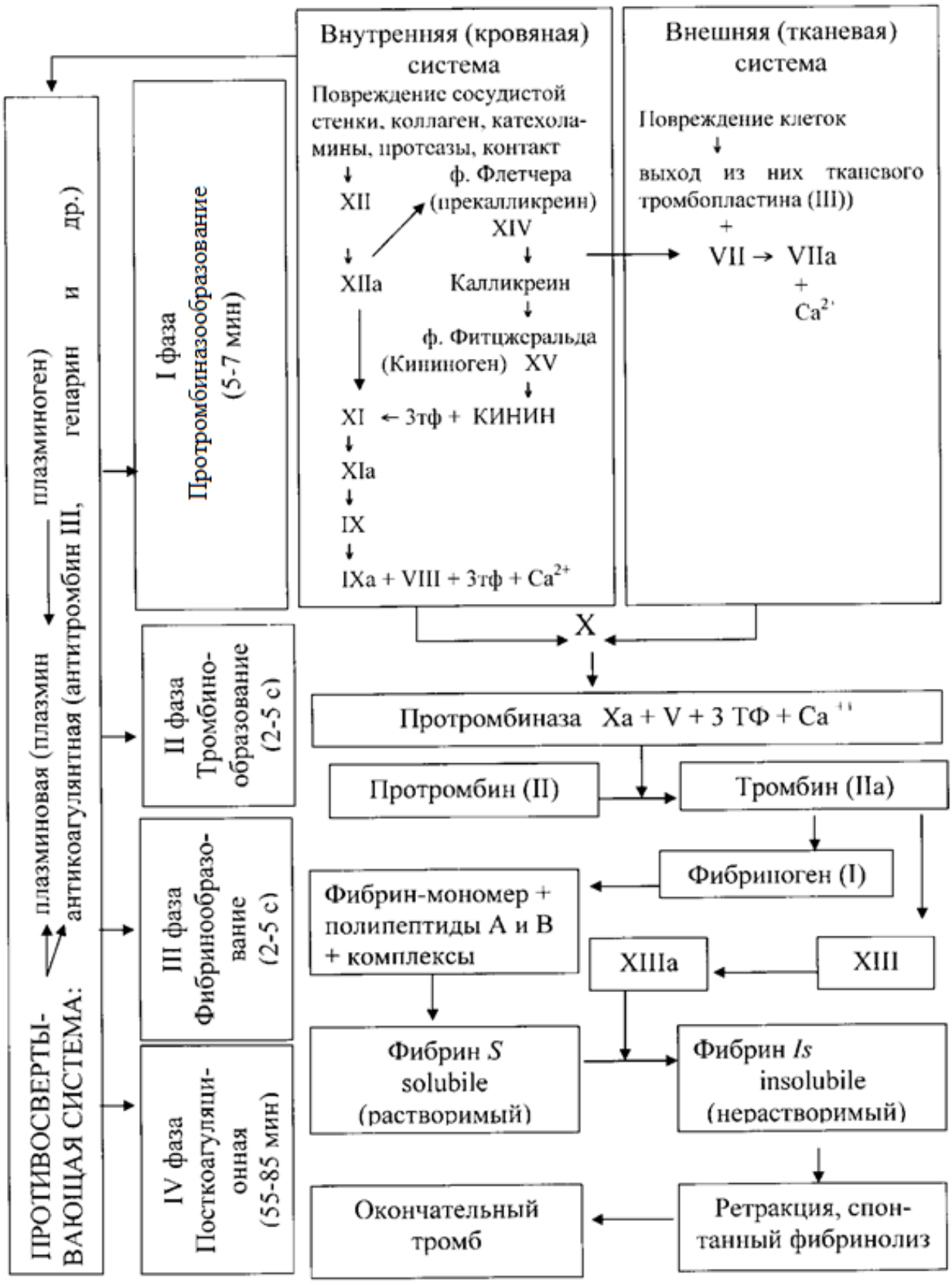


Рисунок 5.1. – Схема свертывания крови
(Иванов Е. П., 1983, в модификации)

Фаза протромбиназообразования

В первую фазу происходит образование активного протромбиназного комплекса. Она включает два пути: внешний (тканевой) и внутренний (плазменный).

Виды тромбов

В зависимости от структуры тромба различают белые, красные и смешанные тромбы.

Белый тромб состоит из тромбоцитов, лейкоцитов, небольшого количества фибрина.

Красный тромб состоит из фибрина, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, белков крови.

Смешанные тромбы включают чередующиеся белые и красные слои.

Тромб следует отличать от кровяного сгустка. Сгусток может формироваться in vivo и in vitro, а тромб – только в сосудах. Сгустки могут формироваться посмертно, тромбы – только прижизненно. Истинный тромб прочно спаян с сосудистой стенкой и представляет более плотное образование, чем сгусток.

Тромбы могут быть пристеночными, частично уменьшающими просвет сосудов, и обтурирующими (в сердце и стволах магистральных сосудов, в мелких артериях и венах). Образование тромба в артериях вызывает развитие ишемии, в венах – развитие венозной гиперемии.

Гемостазиопатии

Гемостазиопатии – болезни системы гемостаза, развивающиеся вследствие наследственного или приобретенного нарушения одного, двух или сразу всех компонентов системы гемостаза – сосудистой стенки, тромбоцитов и системы свертывания крови (рис. 5.2).

В зависимости от клинических проявлений нарушения гемостаза (гемостазиопатии) можно разделить на три большие группы:

1. Тромбофилические гемостазиопатии, клинически проявляющиеся тромбозом и тромбоэмболией.

2. Геморрагические гемостазиопатии – нарушения гемостаза, проявляющиеся посттравматическими или спонтанными

кровотечениями вследствие наследственного или приобретенного дефекта сосудистого, тромбоцитарного либо коагуляционного компонентов системы гемостаза.

3. Тромбогеморрагические гемостазиопатии, проявляющиеся сочетанием тромбоза и геморрагий системного характера.

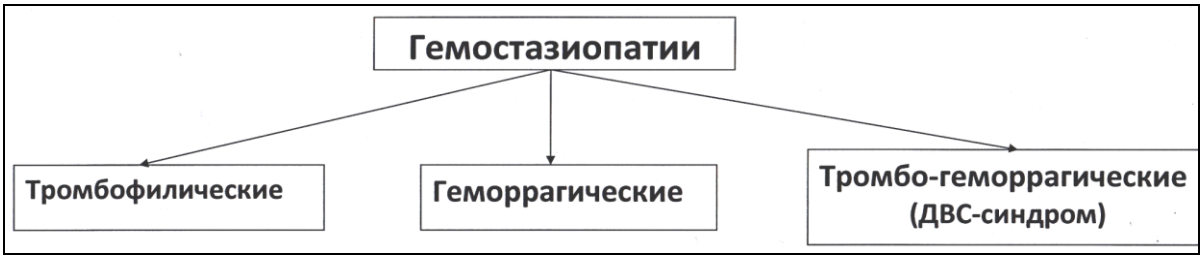


Рисунок 5.2. – Классификация гемостазиопатий

Тромбофилические гемостазиопатии

Этиопатогенез тромбоза

К ***тромбофилическим*** гемостазиопатиям относятся заболевания и синдромы, характеризующиеся повышенной свертываемостью крови, образованием тромбов и высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Тромбофилические состояния могут быть ***первичными (наследственными)*** и ***вторичными (приобретенными).***

Основные этиопатогенетические звенья тромбоза можно представить в виде ***триады Вирхова*** (1856):

1) повреждение сосудистой стенки;

2) активация свертывающей и ингибирование противосвертывающей системы;

3) уменьшение скорости и изменение характера кровотока.

Значимость факторов, предрасполагающих к тромбозу, неравнозначна. Особое место играет ***повреждение сосудистой стенки***, а точнее, – повреждение эндотелия, которое происходит под действием физических, химических и биологических факторов.

Чаще первичному повреждению эндотелиоцитов с утратой их антикоагулянтных и антитромбогенных свойств способствуют гиперхолестеринемия, повышенное содержание окисленных липопротеинов низкой плотности, артериальная гипертензия, сахарный диабет, иммунные комплексы, турбулентность кровотока, компоненты табачного дыма, гипоксия, ишемия-реперфузия,

эндотоксины, вирусы (герпеса и др.), хеликобактер, повышенные концентрации гомоцистеина, а также провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли) и др.

Метаболитом, оказывающим одновременно атерогенное и тромбогенное действие, является ***гомоцистеин***. Его присутствие в крови называют независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни (при уровне 8-10 мкмоль/л и выше). Гомоцистеинемия – следствие нарушения реакции реметилирования, в которой гомоцистеин восстанавливается до метионина. Развитие гомоцистеинемии во многом связано с дефицитом витаминов B_6, B_{12} и фолиевой кислоты, особенно в сочетании с другими факторами риска (гипертензия, курение, ожирение и др.).

Из поврежденной интимы сосуда (независимо от причины) выделяются активиаторы тромбообразования: тканевой тромбопластин, фактор активации тромбоцитов, АДФ, фосфоли-паза A_2, тромбоксан A_2, ингибитор тканевого активатора плазминогена, фактор Виллебранда, фибриноген. При этом уменьшается образование антитромботических факторов: тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, простациклина и оксида азота, оказывающих антиагрегантное действие на тромбоциты, угнетающее процесс фибринолиза.

К свертыванию крови и тромбозу приводит ***активация свертывающей и ингибирование противосвертывающей системы*** как наследственно обусловленное состояние, а также вследствие поступления в сосудистое русло активаторов свертывания крови (тканевого тромбопластина).

К ***первичным*** тромбофилическим состояниям (тромбозу) приводят гиперпродукция прокоагулянтных факторов вследствие аутосомно-доминантных генетических дефектов – ***гиперпротромбинемия*** вследствие мутации, названной 20210AG, а также дефицит или качественные ***дефекты антикоагулянтов*** (протеинов С и S, тромбомодулина, антитромбина III, гепаринового кофактора II). Характерная особенность этих состояний – частые, рецидивирующие венозные тромбозы разной локализации.

Наследственная тромбофилия может проявлятся резистентностью к действию протеина *С* фактора V вследствие генетического дефекта, при котором в молекуле ДНК гуанин заменен

аденином, что в свою очередь является причиной замены глутаминовой кислоты на аргинин в позиции 506. Это становится причиной неполноценности фактора V, обозначаемого как «factor Leiden», названного в честь города в Новой Зеландии, где данный дефект был обнаружен. В результате данного дефекта не происходит ингибирования Va фактора и коагуляционный каскад продолжает нарастать.

Одна из причин тромбоза – ***дисфибриногенемия***, в основе которой лежит синтез аномального фибрина, резистентного к фибринолизу, что проявляется преимущественно наклонностью к венозному тромбозу. Способствовать развитию тромбозов могут генетические дефекты антитромбина III, протеинов С и S, описаны единичные случаи пациентов с дефектами тромбомодулина.

Вторичные тромбофилические состояния развиваются при антифосфолипидном синдроме, приеме некоторых лекарственных средств (эстрогенов, противозачаточных), приобретенном дефиците антикоагулянтов – антитромбина-III, протеина С, массивном внутрисосудистом гемолизе эритроцитов (серповидно-клеточной анемии и др.).

Свертывающая система крови активируется при сахарном диабете, гиперлипидемии, ожирении, патологических изменениях гемостатических протеинов на фоне операционной травмы, злокачественных новообразованиях, в том числе – миелопролиферативных заболеваниях крови (эссенциальный тромбоцитоз, истинная полицитемия), при беременности, нефротическом синдроме, лечении гепарином (у 1-5% пациентов).

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это клинико-лабораторный комплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (венозные и артериальные) и гиперпродукцию антифосфолипидных антител – АФА (антикардиолипиновых и волчаночного антикоагулянта).

При АФС в крови обнаруживаются аутоантитела к фосфолипидам – фосфатидилсерину мембран тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани либо к кардиолипину, а также к связанным с фосфолипидами гликопротеинам (β_2-гликопротеину-I, аннексину V и протромбину). Взаимодействуя с фосфолипидами мембран клеток эндотелия сосудов, они вызывают конформаци-

онные и метаболические изменения в мембранах, что приводит к нарушению функции клеток, стазу крови в капиллярах и венулах, к тромбозу. АФА проявляют антикоагулянтные свойства in vitro, но служат прокоагулянтами in vivo.

Последний фактор триады Вирхова, способствующий тромбообразованию, – ***замедление кровотока*** и возникновение его турбулентности (завихрения в области варикозного расширения), что объясняет более частое образование тромбов в венах (чаще в венах нижних конечностей), чем в артериях. Причинами замедления кровотока могут быть нарушения реологических свойств крови (стаз при длительной иммобилизации, недостаточность кровообращения, повышенная вязкость крови при полицитемии, болезни Вальденстрема, остром лейкозе).

Клинические проявления тромбоза

Тромбозы в артериальных сосудах вызывают ишемию, в венозных – венозную гиперемию (венозный застой) в органах. Чаще тромбоз развивается в венах.

Одно из наиболее частых тромбофилических состояний у человека – тромбоз глубоких вен нижних конечностей (флеботромбоз). Не менее 50% носителей данной патологии имеют лейденскую мутацию гена, определяющего структуру фактора V свертывания крови. Тромбоз развивается преимущественно в венах нижних конечностей, где низкая продукция простациклина и низкая скорость кровотока. Глубокий венозный тромбоз проявляется болью, отеком, покраснением ниже места тромба, расширением поверхностных вен (коллатералей). Опасность заболевания состоит в том, что образующиеся рыхлые красные тромбы часто становятся источником тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА), что является главной причиной смертности при глубоком венозном тромбозе. На втором месте по локализации тромбов – сагиттальный синус черепа и мезентериальные вены брюшной полости.

В артериальном русле чаще других встречаются тромбозы коронарных и мозговых артерий, значительно реже – магистральных. Тромбоз коронарных артерий приводит к развитию стенокардии и инфаркта миокарда, тромбоз магистральных артерий –

к синдрому острой артериальной окклюзии (непроходимости), развивающейся вследствие внезапного прекращения кровотока и проявляющейся признаками ишемии в бассейне пораженной артерии. Клиническими признаками острой артериальной непроходимости магистральных артерий конечностей являются боль, отсутствие пульса, побледнение, похолодание, парестезия, паралич.

Внутрисердечные (пристеночные, шаровидные) тромбы образуются вследствие замедления кровотока. В формировании этих тромбов основную роль играет активация плазменных факторов свертывания и увеличение остаточного объема крови в камерах сердца. Тромбы прикрепляются к стенке предсердий (чаще) и/или желудочков, могут быть правосторонними или левосторонними.

Клинические проявления антифофолипидного синдрома – тромбоз вен и артерий, тромбоцитопения, разнообразные неврологические нарушения, ранние симптомы некроза костей, лёгочная гипертензия и др.

Тромботические осложнения (глубокие венозные тромбозы, лёгочная тромбоэмболия, церебральные артериальные тромбозы) развиваются приблизительно у 30% пациентов, имеющих АФА. Их появление может сочетаться с рецидивирующими спонтанными выкидышами и гибелью плода, тромбоцитопенией, неврологическими симптомами: деменция, мигрень, хорея и др.

Врожденные гиперкоагуляционные состояния отмечаются у молодых и характеризуются повторяющимися тромбоэмболиями.

Исходы тромбоза

Сравнительно небольшие пристеночные тромбы могут растворяться и/или смываться потоком крови. Крупные тромбы подвергаются расплавлению с последующей организацией. Можно выделять благоприятные и неблагоприятные исходы тромбоза (рис. 5.3).

Благоприятные исходы тромбоза:

– асептический аутолиз – развивается вследствие разрушения тромба активным ферментом плазмином (фибринолиз);

– организация – врастание в тромб и замещение его соединительной тканью (приводит к уменьшению просвета или полной окклюзии сосуда);

– реканализация и васкуляризация – появление в тромбе щелей или каналов, выстланных эндотелием, с последующим восстановлением кровотока (частичным или полным);

– петрификация – отложение в тромбе солей кальция.

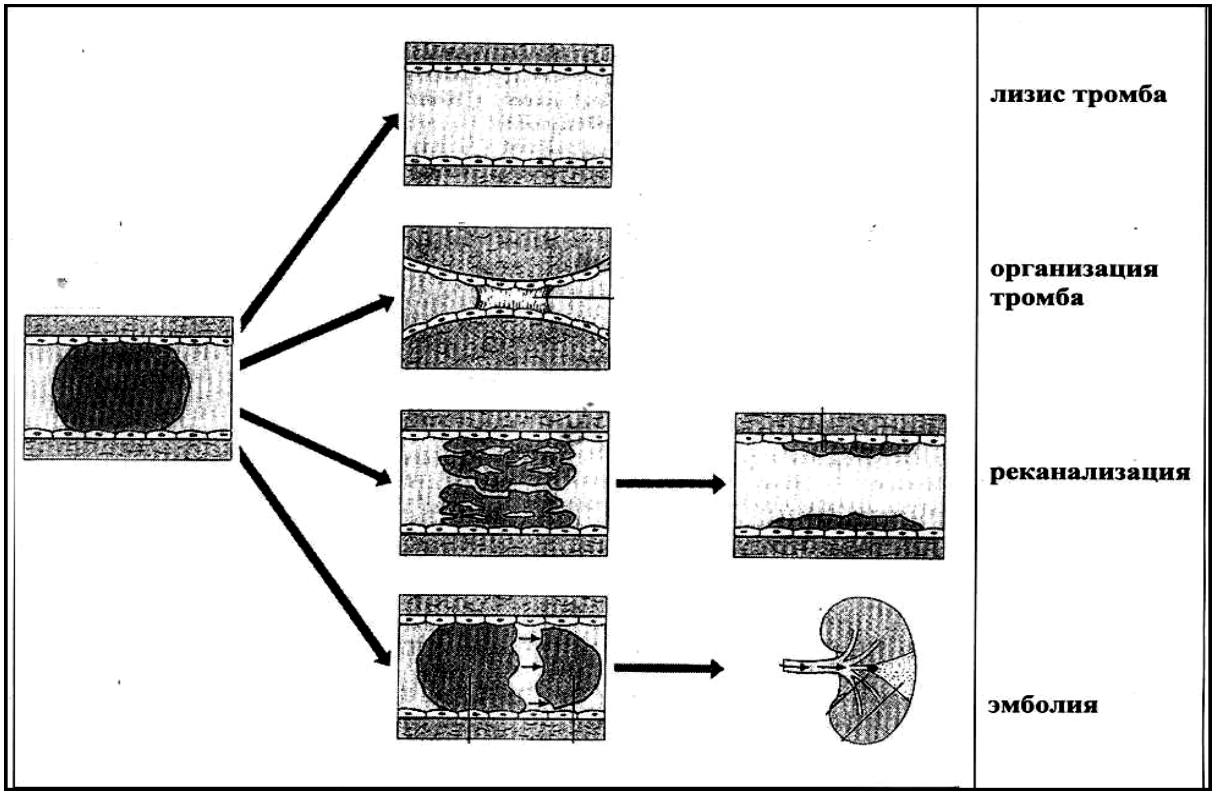


Рисунок 5.3. – Исходы тромбоза
(Underwood J. C. E., 2006)

Неблагоприятные исходы тромбоза:

– тромбоэмболия – отрыв тромба или его части и превращение в тромбоэмбол;

– септический аутолиз – септическое расплавление тромба при инфицировании гноеродными бактериями (может стать источником тромбобактериальной эмболии сосудов разных органов и тканей);

– вторичное размягчение (маляция) или растворение (колликвация) тромба – происходит вследствие микробного либо местного ферментолиза.

Геморрагические гемостазиопатии

Геморрагические гемостазиопатии – нарушения сосудистого, тромбоцитарного либо коагуляционного компонентов системы гемостаза, сопровождающиеся спонтанными либо посттравматическими кровотечениями. Они могут быть наследственными или прибретенными.

Геморрагические гемостазиопатии могут представлять угрозу для жизни вследствие снижения ОЦК, развития анемии, сдавления внутренних органов излившейся кровью. Особо опасны кровоизлияния в головной мозг.

Классификация

Геморрагические гемостазиопатии могут быть следствием:

1 – повреждения сосудистой стенки (вазопатии);

2 – уменьшения количества тромбоцитов (тромбоцитопении);

3 – нарушения функции тромбоцитов (тромбоцитопатии);

4 – недостаточности коагуляционного звена гемостаза (коагулопатии);

5 – нарушения нескольких механизмов (смешанные).

Рисунок 5.4. – Классификация геморрагических гемостазиопатий

Виды кровоточивости

При геморрагических гемостазиопатиях в зависимости от преимущественного поражения того или иного звена системы гемостаза наблюдается характерная кровоточивость.

Выделяют пять типов кровоточивости: петехиально-пятнистый, васкулитно-пурпурный, ангиоматозный, гематомный и смешанный.

Капиллярный, или петехиально-синячковый (пятнистый), тип кровоточивости наблюдается при тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Характеризуется появлением точечных (диаметром до 3 мкм) красных, не возвышающихся над поверхностью пятнышек (петехий) на коже и слизистых оболочках, образующихся вследствие диапедеза эритроцитов. Наряду с ними могут появляться синяки и кровоподтеки больших размеров – экхимозы.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости характерен для поражения сосудистой стенки воспалительного или иммунного характера. Под **пурпурой** понимают мелкопятнистые капиллярные кровоизлияния в кожу, под кожу или в слизистые оболочки. Проявляется кожными геморрагическими высыпаниями, напоминающими петехии, но возвышающимися над поверхностью кожи. Данный тип кровоточивости типичен для геморрагического васкулита (болезнь Шенлейна-Геноха).

Ангиоматозный тип кровоточивости обусловлен кровотечением из ангиоматозно измененнных сосудов (телеангиэктазий или ангиом). Как правило, при этом типе геморрагического синдрома отмечаются упорные кровотечения – носовые, легочные, желудочно-кишечные, реже – маточные и в другие органы.

Для ***гематомного типа кровоточивости*** характерны массивные, глубокие, напряженные и очень болезненные кровоизлияния в крупные суставы, мышцы, подкожную и забрюшинную клетчатку, под серозные оболочки. Такой тип кровоточивости характерен для коагулопатии, например, гемофилии, передозировки антикоагулянтов.

При ***смешанном (капиллярно-гематомном) типе кровоточивости*** имеют место проявления петехиально-пятнистого и гематомного типов. Этот тип кровоточивости наиболее часто наблюдается при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, при некоторых наследственных формах дефицита факторов свертывания (VII, XIII), тяжелой форме болезни Виллебранда.

Классификация геморрагических гемостазиопатий, обусловленных нарушением первичного гемостаза

Вазопатии

Вазопатии – патология сосудистой стенки, сопровождающаяся геморрагическим синдромом: от мелких кровотечений в виде петехий, пурпуры, экхимозов до массивных кровоизлияний в мышцы, полости суставов, либо спонтанных носовых, желудочно-кишечных и маточных кровотечений, а также почечных, сопровождемых гематурией.

Вазопатии делят на *врожденные* и *приобретенные*.

Основное проявление заболевания – возникновение множественных ***телеангиэктазий*** кожи лица (крылья носа, ушные мочки, в области ногтевого ложа, слизистых оболочек носа и полости рта, губ, языка). Телеангиэктазии могут располагаться также в ЖКТ и в головном мозге, что может приводить к массивным желудочно-кишечным кровотечениям, кровоизлияниям в мозг. У большинства пациентов (90%) наблюдаются часто повторяющиеся носовые кровотечения без нарушения показателей коагулограммы.

К вазопатиям относится также ***синдром Луи-Барра (атаксия-телеангиэктазия),*** характеризующийся наличием телеангиэктазий, мозжечковыми расстройствами и иммунодефицитом. В раннем детском возрасте смерть таких пациентов наступает от кровоизлияний в мозг или тяжелых инфекционно-воспалительных процессов.

К приобретенным вазопатиям относится ***болезнь Шенлейна-Геноха («геморрагический васкулит»).*** Возникает вследствие чрезмерного образования иммунных комплексов из-за постоянного поступления в кровь антигенов экзогенного или эндогенного происхождения: инфекционных (стрептококк, микоплазмы, иерсинии, легионеллы, вирусы), некоторых лекарственных препаратов (пенициллин, эритромицин, сульфаниламидные препараты и др.), вакцин и сывороток, яда насекомых, определенных продуктов (яйца, молочные продукты, рыба, шоколад), а также недостаточного элиминирования циркулирующих иммунных комплексов из крови фагоцитирующими клетками из-за малых

размеров, вследствие чего они оседают на стенки сосудов разных органов. В основе заболевания лежит иммунокомплексное некроти-зирующее воспаление сосудов микроциркуляторного русла. Иммунные комплексы содержат IgA, накапливаются на поверхности мелких сосудов кожи и других органов с последующей активацией белков комплемента. Характеризуется развитием симметричной пурпуры (геморрагической сыпи) на наружной поверхности плеч, нижних конечностей и стоп, ягодицах, сопровождается артритом, кишечным кровотечением и гломерулонефритом.

Выделяют следующие клинические формы геморрагического васкулита: простая (кожная), в том числе некротизирующая; суставная; абдоминальная; почечная; форма с криоглобулинемией, синдромом Рейно; смешанная форма.

К приобретенным вазопатиям относится ***цинга.*** Причиной цинги является недостаток витаминов С (аскорбиновая кислота) и Р (рутин), приводящий к повышению проницаемости сосудов.

Витамин С участвует в синтезе хондроитин сульфата и превращении пролина в гидроксипролин, который необходим для образования коллагена. Кроме того, при недостатке аскорбиновой кислоты, которая служит переносчиком водорода, нарушаются окислительно-восстановительные процессы в пентозном цикле. В результате нарушается синтез коллагена, что в свою очередь ведет к снижению эластичности и повышению проницаемости сосудистой стенки.

Геморрагический синдром при цинге проявляется кровотечением из десен, геморрагической сыпью, кровоизлияниями в мышцы, связки. В тяжелых случаях возможны кровоизлияния во внутренние органы (лёгкие, плевральную полость – гемоторакс, кишечник, почки).

При цинге нарушается:

– синтез белка и усиливается его распад, что приводит к дистрофическим изменениям в тканях и органах, сердечной слабости;

– выработка антител, что ведет к иммунодефициту и его последствиям (инфекции);

– функция надпочечников и снижаются адаптационные способности организма;

– утилизация глюкозы вследствие уменьшения активности гексокиназы, обеспечивающей ее фосфорилирование.

Общие проявления заболевания: утомляемость, вялость, одышка, сердечная слабость, пониженная устойчивость к различным заболеваниям. У 75% пациентов развивается анемия.

Циркуляция аномальных протеинов в крови (обычно в форме иммуноглобулинов) может увеличить хрупкость сосудов и привести к появлению пурпуры.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит характеризуется поражением мелких сосудов вследствие отложения в них иммунных комплексов, в состав которых входят антитела – криоглобулины, и образованием геморрагической пурпуры. Криоглобулины – это сывороточные иммуноглобулины, обладающие способностью образовывать преципитаты при температуре ниже 37°С. Основные проявления заболевания возникают после охлаждения.

Также вазопатия может отмечаться при амилоидозе, гипергаммаглобулинемии, синдроме повышенной вязкости крови.

Простая пурпура – повышенное образование гематом, возникающее в результате ломкости сосудов. Простая пурпура чрезвычайно распространена. Причина и механизм данной патологии неизвестны. Она может проявляться при разных заболеваниях. Заболевание обычно поражает женщин. Гематомы развиваются без предшествующих травм на бедрах, ягодицах и верхних конечностях. В анамнезе обычно нет упоминаний о проявлениях других кровотечений, но легко возникающая синячковость может быть и у других членов семьи. Серьезных кровотечений не встречается. Число тромбоцитов, исследование функции тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз в пределах нормы.

Никакие препараты не предотвращают появление кровоизлияний. Пациентам часто рекомендуют избегать приема аспирина и аспириносодержащих препаратов, но нет данных, что образование подкожных кровоизлияний связано с применением этих препаратов или усиливается при их приеме.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения – уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови менее 150×10^9/л. Нормальное количество тромбоцитов в периферической крови при автоматическом методе подсчета составляет $(150\text{-}400)\times10^9$/л.

При уменьшении количества тромбоцитов ниже 50×10^9/л наблюдается повышенная кровоточивость при травмах, при уменьшении ниже 20×10^9/л возникают спонтанные кровотечения: петехии, внутрикожные кровоизлияния, кровоточивость десен, меноррагии. Более тяжелый тромбоцитарный дефицит проявляется носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими пузырьками на слизистых (влажная пурпура), возрастает риск массивных спонтанных кровотечений.

Выделяют следующие механизмы развития тромбоцитопении:

- недостаточная продукция тромбоцитов в костном мозге;
- повышенное потребление тромбоцитов;
- повышенное разрушение (секвестрация) тромбоцитов;
- нарушение распределения пулов тромбоцитов.

Недостаточная продукция тромбоцитов в костном мозге часто сочетается со снижением количества эритроцитов и лейкоцитов. Причинами являются: угнетение пролиферации и дифференцировки стволовой кроветворной клетки при действии ионизирующей радиации, вирусной инфекции, алкогольной интоксикации, дефиците тромбопоэтина, витамина B_{12} или при нарушении отшнуровки тромбоцитов от мегакариоцитов под влиянием лекарственных препаратов (цитостатики, левомицетин, антитиреоидные препараты, эстрогены), аплазии костного мозга.

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным потреблением тромбоцитов, отмечаются при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы, осложненных септическим шоком, ДВС-синдромом.

К тромбоцитопении потребления относится тромботический тромбоцитопенический синдром (ТТС), возникающий при массивном потреблении тромбоцитов вследствие их аггрегации в микрососудистом русле, при диффузном повреждении эндотелия сосудов под действием различных этиологических факторов, гемолизе эритроцитов.

Повышенное разрушение тромбоцитов – самая частая причина тромбоцитопении и может быть обусловлено как иммунными, так и неиммунными механизмами. Наиболее часто причиной тромбоцитопении является влияние иммунных факторов (образование антитромбоцитарных антител).

Иммунное разрушение тромбоцитов возникает при образовании антител к гликопротеинам мембраны тромбоцитов при опухолях, лейкозах, системных аутоиммунных заболеваниях, при приеме некоторых лекарственных препаратов. Тромбоциты, на которых фиксировались антитромбоцитарные антитела, распознаются макрофагами селезенки и фагоцитируются, или же разушаются при участии комплемента.

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. Это острое или хроническое, волнообразно протекающее заболевание, представляющее собой первичный геморрагический диатез, обусловленный количественной или качественной недостаточностью тромбоцитов. Впервые болезнь описана немецким врачом П. Верльгофом в 1735 г. Встречается чаще всего в молодом возрасте, преимущественно у женщин.

Основное патогенетическое звено – образование антитромбоцитарных антител, взамодействующих с мембранными тромбоцитарными гликопротеинами IIb/IIIa и Ib/IX. При этом продолжительность жизни тромбоцитов сокращается до нескольких часов вместо 7-10 дней.

Основные клинические симптомы заболевания – возникающие спонтанно и при незначительных травмах кровоизлияния в кожу и кровотечения из слизистых оболочек. Характерно наличие петехий, пурпуры с локализцией преимущественно на нижних конечностях (лодыжках, стопах), что указывает на участие в их возникновении градиента гидростатического давления. Отмечаются носовые кровотечения, кровоизлияния в слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполового тракта, в головной и спинной мозг, меноррагии. Главная опасность заболевания – фатальные церебральные кровоизлияния.

Тромбоцитопения может быть вызвана **неиммунными механизмами разрушения тромбоцитов.** Так, при ДВС-синдроме наблюдается механическое разрушение тромбоцитов из-за

уменьшения внутреннего диаметра микрососудов, вызванного образованием в них микротромбов и отложением фибрина. Тромбоциты могут легко повреждаться при взаимодействии с патологически измененным эндотелием сосудов (митральный и аортальный стеноз, искусственные клапаны сердца, сосудистые протезы, катетеры, атеросклероз, метастазы опухоли), при ожоговой болезни, гипотермии, декомпрессионной болезни, кровотечении, при массивных трансфузиях, тромботической тромбоцитопении/гемолитическом уремическом синдроме, под влиянием лекарственных веществ.

Тромбоцитопении, обусловленные нарушением распределения пулов тромбоцитов

В норме примерно 70% всего количества тромбоцитов циркулирует в периферической крови, остальные 30% – секвестрируются в селезенке. При спленомегалии значительно увеличивается секвестрация тромбоцитов в селезенке (увеличивается селезеночный пул) и уменьшается пул циркулирующих тромбоцитов (тромбоцитопения). Наиболее часто это отмечается при циррозе печени с портальной гипертензией, саркоидозе, лейкозах, лимфомах, болезни накопления липидов (болезнь Гоше). В наиболее выраженных случаях в селезенке может секвестрироваться до 80-90% циркулирующих тромбоцитов. Один из возможных механизмов тромбоцитопении – очень медленное прохождение крови через сосудистую систему селезенки и задержка тромбоцитов в клетках макрофагально-фагоцитарной системы. Возможно ускоренное разрушение тромбоцитов при патологии селезенки.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии – группа геморрагических диатезов, обусловленных нарушением функционального состояния тромбоцитов наследственного или приобретенного генеза, в результате которых возникает кровоточивость (рис. 5.5). Часто тромбоцитопатии являются причиной тромбоцитопении.

Наследственные нарушения функции тромбоцитов могут наблюдаться вследствие изменения:

– структуры гликопротеинов мембраны тромбоцитов;

– структуры гранул и реакции высвобождения содержимого гранул тромбоцитов;

– коагуляционной активности тромбоцитов;

– других генетических аномалий.

Рисунок 5.5. – Классификация тромбоцитопатий

К ***первичным (наследственным) тромбоцитопатиям*** относятся угрожающие жизни геморрагические состояния (тромбастения Гланцмана, болезнь Виллебранда, синдром Бернара-Сулье).

Синдром Бернара-Сулье обусловлен нарушением преимущественно адгезивной функции тромбоцитов вследствие наследственного дефицита гликопротеинового комплекса GP Ib-IX тромбоцитарной мембраны, который является рецептором для фактора Виллебранда.

Тромбастения Гланцмана – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением агрегации тромбоцитов и кровоточивостью, обусловленной дефектом мембранного гликопротеинового комплекса GP IIb/IIIa, который является рецептором тромбоцитов для фибриногена. Данная аномалия приводит к нарушению образования тромбоцитарного

тромба, снижению адгезии тромбоцитов к субэндотелию, снижению доступности 3-го фактора тромбоцитов.

Болезнь Виллебранда – вид гемостазиопатий, обусловленных нарушением синтеза или качественными аномалиями фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда вырабатывается эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, выполняя следующие функции: 1) является носителем фактора VIII; 2) обеспечивает адгезию тромбоцитов к коллагену, связываясь с гликопротеинами Ib/IX и IIb/IIIa.

В связи с этим болезнь Виллебранда характеризуется нарушением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Клинически болезнь обычно проявляется кровоточивостью слизистых оболочек, характерны носовые кровотечения, экхимозы, меноррагии, послеродовые кровотечения, чрезмерные кровотечения после незначительной травмы или хирургического вмешательства (тонзилэктомия, удаление зуба).

Нарушение структуры гранул тромбоцитов и реакции высвобождения их содержимого может быть обусловлено дефектом или дефицитом α-плотных гранул или патологией передачи рецепторно-медиаторных сигналов.

Приобретенные тромбоцитопатии развиваются: при приеме лекарственных препаратов (аспирин, стероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламидны, барбитураты, антигистаминные средства, транквилизаторы, местные анестетики и др.); при патологии печени; при почечной недостаточности; миелопролиферативных заболеваниях (эритремия, эссенциальная тромбоцитемия); при экстракорпоральном кровообращении, уремии, печеночной недостаточности; болезнях плазматических клеток – IgA-миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема. При миелопролиферативных заболеваниях, при миеломе тромбоциты покрыты иммуноглобулинами, которые блокируют поверхностные рецепторы, что препятствует их агрегации.

Аспирин в больших дозах блокирует фермент циклооксигеназу, необходимую для образования тромбоксана. В результате возникают кровоподтеки в кожу, кровотечения после операций, желудочные кровотечения.

Коагулопатии

Нарушение коагуляционного гемостаза, приводящее к развитию кровоточивости, может быть вызвано приобретенным и наследственным уменьшением или нарушением синтеза плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания крови. Коагулопатии, обусловленные нарушением первой фазы свертывания крови, представлены на рисунке 5.6.

Рисунок 5.6. – Классификация коагулопатий

К врожденным коагулопатиям, обусловленным нарушением первой фазы свертывания крови (протромбиназообразование), относятся:

– гемофилия А (дефицит фактора VIII);
– гемофилия В (дефицит фактора IX);
– гемофилия С (дефицит фактора XI);
– смешанные формы гемофилии;
– болезнь Хагемана (дефицит фактора XII);
– дефицит факторов Флетчера и Фитцджеральда.

Гемофилия А – наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез, преимущественно у лиц муж-

ского пола. Причиной является нарушение образования антигемофильного глобулина А либо образование аномального глобулина. В связи с тем, что ген, ответственный за синтез антигемофильного глобулина А, является рецессивным и сцеплен с Х-хромосомой, мужчины, имеющие данный ген, страдают гемофилией, а женщины-носительницы этого гена не страдают кровоточивостью либо кровоточивость отмечается в легкой форме. Болезнь проявляется у женщин только в гомозиготном состоянии, что бывает крайне редко.

Гемофилия распознается в возрасте 9-22 месяцев. У новорожденных с гемофилией почти никогда не бывает кровотечений из пуповины, мелены (кровь в кале), кефалогематом (кровоизлияния в области черепа) или внутримозговых кровоизлияний. Кровотечения появляются, когда дети начинают вставать, ходить, при этом нередко падать. Более легкие формы заболевания могут проявиться у мальчиков лишь в подростковом возрасте.

Характерное проявление гемофилии – кровоизлияния в крупные суставы верхних и нижних конечностей (гемартроз), ведущие к дегенерации внутрисуставного хряща, фиброзу суставной капсулы. Рассасывание крови происходит медленно, а повторяющиеся кровоизлияния приводят к выраженной массивной гипертрофии, эрозии суставного хряща и околосуставной кости, к возникновению тяжелого остеоартрита и неподвижности сустава (анкилоз).

Гематомы могут быть подкожными, межмышечными, субфасциальными и забрюшинными. Они могут вызывать сдавление близлежащих мышц, кровеносных сосудов, нервных стволов, что может привести к ишемии, параличу, контрактурам, воспалению, часто сопровождаются высокой температурой тела, ознобом, тяжелой анемией, падением артериального давления, лейкоцитозом, повышением СОЭ. Гематома может инфицироваться, нагнаиваться и приводить к развитию сепсиса. Особо опасны гематомы в области мягких тканей подчелюстной области, шеи, зева, глотки, средостения, так как могут способствовать сдавлению дыхательных путей. В тяжелых случаях кровь не свертывается и кровотечения из ран могут продолжаться дни либо недели.

Важнейшее клиническое проявление гемофилии – почечные кровотечения – гематурия (14-30% пациентов), длительные

кровотечения после травм и операций. До внедрения во врачебную практику современных методов терапии внутричерепные кровоизлияния составляли основную причину смерти пациентов с гемофилией. ***Гемофилия В (болезнь Кристмаса)*** обусловлена дефицитом антигемофильного глобулина В – фактора IX. Как и гемофилия А, наследуется по рецессивному типу, сцепленному с полом (патологический ген локализован в Х-хромосоме). Симптоматика гемофилии В идентична клиническим проявлениям гемофилии А, однако гемартрозы и гематомы наблюдаются несколько реже. Болезнь развивается в 10% всех случаев гемофилии.

Гемофилия С (болезнь Розенталя) развивается при дефиците фактора XI – плазменного предшественника тромбопластина. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген, контролирующий синтез фактора XI, расположен в 4-й хромосоме, поэтому заболевание встречается как у мужчин, так и у женщин. Характеризуется спонтанной кровоточивостью (носовые кровотечения, кожные геморрагии), обильными и длительными кровотечениями при травмах и хирургических вмешательствах, иногда возможно развитие тяжелых гематом и гемартрозов.

Общие принципы лечения гемофилии сводятся к возмещению недостающего фактора лиофилизированными концентратами Ф VIII, IX, XI или к интраназальному введению десмопрессина – синтетического аналога антидиуретического гормона, вызывающего повышение высвобождения фактора Виллебранда, усиливающего активность VIII фактора.

При лечении гемофилии с помощью препаратов, содержащих фактор VIII, существует опасность парентеральной передачи вирусов гепатита B, C, D, G и вируса иммунодефицита человека.

В настоящее время исследуется новый терапевтический подход к лечению гемофилий – генная терапия.

Коагулопатии, обусловленные нарушением второй фазы свертывания крови

Главной причиной нарушения данной фазы является ***гипопротромбинемия (дефицит фактора II).*** Основные причины – поражение печени и К-гиповитаминоз.

Витамин К поступает в организм с пищей – цветная, брюссельская капуста, шпинат, салат, кабачки, а также некоторое количество синтезируется микроорганизмами в кишечнике. Потребность взрослого человека в витамине К составляет 70-140 мкг/сут.

Витамин К необходим для синтеза в гепатоцитах факторов: II, VII, IX, X, а также первичных антикоагулянтов – протеинов С и S.

Витамин К необходим для γ-карбоксилирования глутаминовой кислоты, что ведет к превращению протромбина и других факторов свертывания в активную форму.

При гиповитаминозе К снижается активность фактора VII (Т ½ – 6 часов), затем падает активность фактора IX (Т ½ – 36 часов), уровень протромбина снижается еще позже (Т ½ – 3-4 дня). Кровотечения чаще проявляются в виде экхимозов, гематом, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии.

Менее выраженные геморрагии отмечаются при дефиците фактора VII, а при дефиците факторов X и II они выражены слабо, имеют преимущественно синячковый тип.

Причины дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания:

– обструкция желчевыводящих путей (камень, стриктуры, фистулы);

– нарушения всасывания витамина К (целиакия, стеаторея, язвенный колит, болезнь Крона и др.);

– недостаточное поступление витамина К с пищей;

– прием лекарственных средств – антагонистов витамина К (кумарины) и других лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антибиотки широкого спектра действия).

К коагулопатиям, связанным с дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания, относится ***геморрагическая болезнь новорожденных.*** В норме у новорожденных имеется незначительный дефицит витамин К-зависимых свертывающих факторов (в первые 2-5 дней жизни), который в трехмесячном возрасте устраняется.

Причины геморрагической болезни новорожденных: недоношенность (функциональная незрелость печени плода и недостаточный синтез факторов свертывания);

– задержка заселения бактериальной флоры в кишечник и недостаточный синтез ею витамина К;

– недостаточное количество витамина К в грудном молоке;

– прием во время беременности антикоагулянтов, противосудорожных средств, барбитуратов, аспирина.

Геморрагическая болезнь новорожденных проявляется тяжелым геморрагическим синдромом: желудочно-кишечные кровотечения (кровавая рвота, мелена), гематурия, кровотечение из культи пуповины, множественные кровотечения в кожу и подкожную клетчатку, кефалогематомы, кровоизлияния во внутренние органы, головной мозг, надпочечники с клинической картиной острой надпочечниковой недостаточности, часто заканчивается летально.

Коагулопатии, обусловленные нарушением третьей фазы свертывания крови

Среди причин коагулопатий, обусловленных нарушением третьей фазы свертывания крови, может быть наследственная или приобретенная гипофибриногенемия (в норме количество фибриногена 2-4 г/л), дефицит фактора XIII (фибринстабилизирующего), а также недостаток белка ретрактозима в тромбоцитах, необходимого для стабилизации фибрина и ретракции тромба.

Дефицит фибриногена может развиваться при тяжелых поражениях печени (острый гепатит, цирроз, механическая желтуха), системной красной волчанке. Могут возникать угрожающие жизни кровотечения, особенно из вен пищевода.

Частое нарушение *четвертой фазы* свертывания крови – усиление фибринолиза при травме (операции) лёгких, матки, поджелудочной железы, ожоге, шоке. Это обусловлено повышенным поступлением в кровь активаторов плазминогена – тканевых, микробных фибринокиназ, лейко- и эритроцитарных активаторов, компонентов калликреин-кининовой системы и системы комплемента.

Тромбогеморрагические гемостазиопатии. ДВС-синдром

Общая характеристика, этиология ДВС-синдрома

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) – одно из тяжелых и опасных нарушений системы гемостаза. Представляет собой неспецифическую реакцию распространенного образования в сосудистом русле микросгустков и агрегатов клеток, вызывающих нарушение периферического кровообращения с развитием генерализованных геморрагий и тяжелой полиорганной недостаточности.

Данный синдром имеет названия-синонимы: коагулопатия потребления, рассеянное внутрисосудистое свертывание крови.

ДВС-синдром – это синдром, который всегда вторичен по отношению к другим заболеваниям. ДВС-синдром – одно из проявлений системного воспалительного ответа целостного организма на повреждающее воздействие.

ДВС-синдром может наблюдаться при акушерско-гинекологических осложнениях (преждевременная отслойка плаценты, септический аборт, пузырный занос, эмболия околоплодными водами, внематочная беременность); инфекции (вирус герпеса, краснухи, гепатита, цитомегаловирусная инфекция, менингококковый менингит, тяжелый сепсис, инфекция, вызванная простейшими, малярия); при новообразованиях; реакции трансплантант против хозяина, внутрисосудистом гемолизе (переливание несовместимой крови, лекарственный гемолиз, серповидноклеточная анемия); сосудистых нарушениях (аневризмы, каорктация аорты, протезирование аорты, пороки сердца); гипоксии, недостаточной перфузии огранов и тканей, застойной сердечной недостаточности, инфаркте лёгкого, миокарда, массивном повреждении тканей, ожогах, синдроме позиционного сдавления, обширных хирургических вмешательствах, экстракорпоральном кровообращении, жировой эмболии, отравлении железом, тяжелыми металлами, при анафилактическом шоке, респираторном дистресс-синдроме, диабетическом ацидозе, эпилептическом статусе, остром панкреатите и др.

Патогенез ДВС-синдрома

Этиологические факторы вызывают повреждение тканей и поступление в кровь большого количества тканевого тромбопластина (фактор свертывания III). Под влиянием тканевого тромбопластина происходит активация внешнего пути свертывания крови (рис. 5.7). Это приводит к образованию тромбина и распространенному тромбообразованию в микроциркуляторном русле ***(гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома)***. Длительность I фазы составляет от нескольких часов до 1-2 суток.

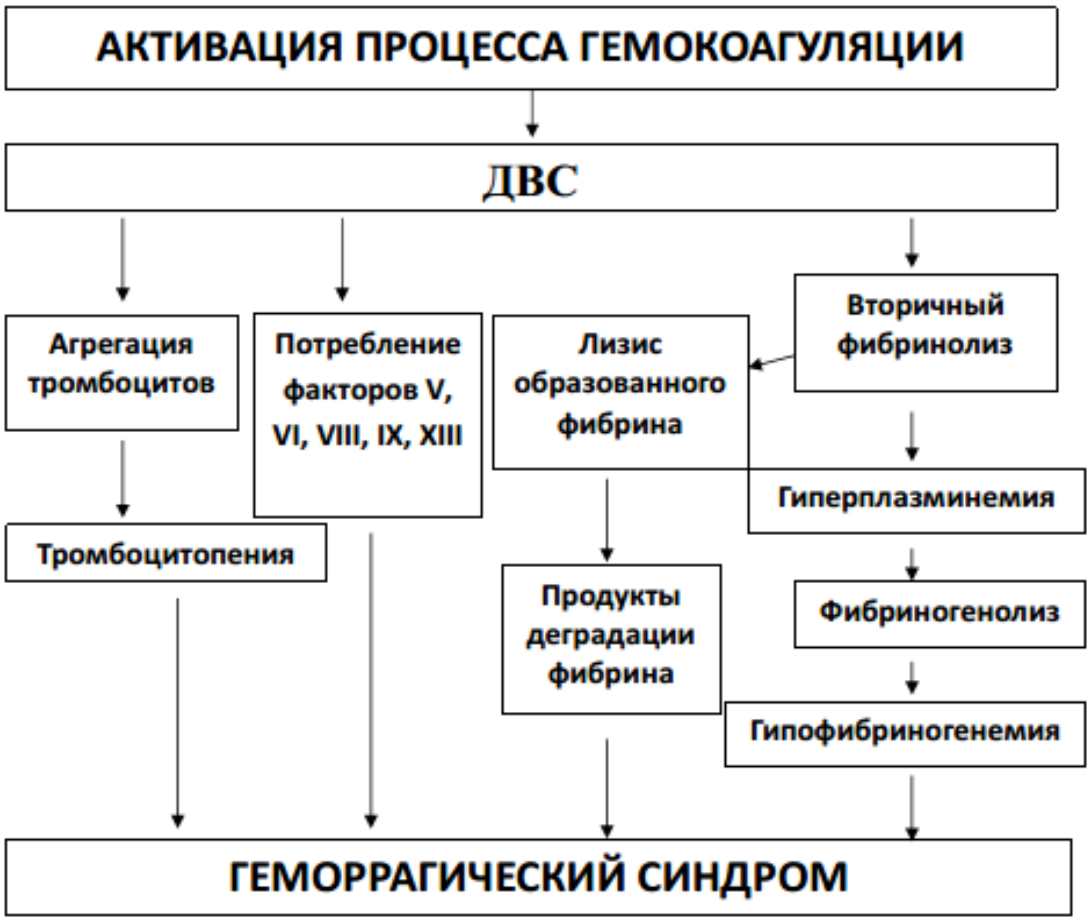


Рисунок 5.7. – Патогенез геморрагического синдрома при ДВС-синдроме (Баркаган З. С., 2001)

В фазу гиперкоагуляции происходит активация и повышенное потребление прокоагулянтов и антикоагулянтов (антитромбин III, протеины С и S), а также тромбоцитов в связи с их интенсивным использованием в процессе свертывания крови и их

последующим дефицитом ***(коагулопатия*** и ***тромбоцитопения потребления) – II фаза (промежуточная).*** В эту стадию характерна нарастающая коагулопатия потребления фибриногена, различных плазменных факторов свертывания крови и тромбоцитов.

При этом одни коагуляционные тесты выявляют гиперкоагуляцию, другие – гипокоагуляцию. Накопление конечных продуктов протеолиза, таких как продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), отражает интенсивность потребления компонентов гемостаза, предопределяя развитие коагулопатии потребления и гипокоагуляционных нарушений, что сопровождается клиникой геморрагического синдрома и полиорганных нарушений.

В III фазе (гипокоагуляции и активации фибринолиза) прогрессируют коагулопатия и тромбоцитопения потребления, резко активируется фибринолиз и протеолиз, что приводит к развитию тяжелого геморрагического синдрома.

Один из важнейших механизмов активации фибринолиза – продукция эндотелием тканевого активатора плазминогена. Фибринолиз стимулируют также тромбоцитарные и лейкоцитарные активаторы. Активированный протеин С подавляет выделение эндотелием ингибитора активатора плазминогена, вследствие чего усиливается поступление в кровь активатора плазминогена.

Активация плазминовой (фибринолитической) системы приводит к лизису тромбов в сосудистом русле, вследствие чего в крови накапливаются ПДФ. Кроме фибрина, плазмин расщепляет часть фибриногена и другие нестабильные продукты его превращения – фибрин-мономеры, комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном. Таким образом, под влиянием плазмина происходит фибринолиз и фибриногенолиз с накоплением в крови ПДФ, которые обладают антикоагулянтным действием, взаимодействуя с фибрин-мономерами и нарушая их дальнейшую полимеризацию.

ПДФ оказывают выраженное действие на гемостаз:

– ингибируют действие тромбина;

– ингибируют полимеризацию фибрина;

– нарушают функцию тромбоцитов;

– нарушают функцию макрофагально-фагоцитарной системы.

ПДФ могут также повреждать сосуды лёгких, приводя к развитию респираторного дистресс-синдрома.

При ДВС-синдроме происходит активация калликреин-кининовой системы и системы комплемента, развивается «протеазный взрыв». В крови появляются интерлейкины и свободные радикалы, способствующие дальнейшему повреждению эндотелия и продукции эндотелием тканевого тромбопластина – основного фактора инициации ДВС-синдрома

Отмечается снижение способности элиминации иммунных комплексов системой мононуклеарных макрофагов.

На коже появляются петехии, кровоизлияния, экхимозы, характерны кровотечения в местах венопункций, подкожных инъекций. Развиваются носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, маточные кровотечения. Могут развиться внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальные кровотечения, кровоизлияния в перикард, полость плевры, брюшину.

Наиболее тяжело поражаются при ДВС-синдроме органы с хорошо развитой капиллярной системой – почки, лёгкие, головной мозг, печень, надпочечники, желудочно-кишечный тракт.

IV фаза (восстановительная). Успешное лечение ДВС-синдрома может привести к полному купированию симптоматики и восстановлению функционального состояния пораженных органов. Однако нередко наблюдается тяжелое течение ДВС-синдрома, при котором возможны значительные нарушения функции пораженных органов с неполным их восстановлением и даже летальным исходом.

Клиническая картина ДВС-синдрома

В гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома развивается картина гемокоагуляционного шока, характеризующаяся спутанностью сознания, заторможенностью, падением артериального давления. Наблюдаются бледность, «мраморность» кожи, холодный пот, акроцианоз, нитевидный пульс, аритмии, глухость сердечных тонов, тахикардия. Часто ДВС-синдрому сопутствуют тромбоэмболические осложнения лёгочной, почечной, селезё-

ночной и других артерий. ДВС-синдром, как правило, сопровождается развитием полиорганной недостаточности: дыхательной (70-80% пациентов), почечной (65-70%), печеночной (50%), нарушением функции ЦНС, миокарда, ЖКТ, надпочечников.

Следует отметить, что стадийность развития ДВС-синдрома не всегда ярко выражена. Очень часто I фаза (гиперкоагуляции) быстро переходит в III (гипокоагуляции), когда на первый план выступают тяжелые геморрагические проявления.

Течение ДВС-синдрома может быть молниеносным (от 1-2 часов до суток, например, эмболия околоплодными водами, септический шок у пациентов с менингококцемией), острым (от 1-2 суток до недели, например тяжелый сепсис), подострым (от 1 недели до нескольких месяцев, например, вирусный гепатит или миелоидный лейкоз).

Хронический, или рецидивирующий ДВС-синдром (до 1 года и более) развивается при злокачественных опухолях, заболеваниях печени. Характеризуется усилением симптоматики при обострении основного заболевания. Развивается геморрагический синдром (необильные носовые, десневые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения), тромботические явления, микроциркуляторные нарушения, что значительно ухудшает течение основного заболевания, в пораженных органах и тканях развиваются склеротические изменения, снижается их функциональная способность.

Маркеры ДВС-синдрома

Маркерами диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови являются продукты деградации фибрина (фибриногена) – ПДФ, D-димеры (продукты расщепления фибрина), растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибринопептид А.

Диагностика нарушений гемостаза

Гемостазиограмма

Гемостазиограмма включает результаты клинических и лабораторных исследований, которые отражают состояние основных компонентов системы гемостаза – сосудистой стенки, количества и качества тромбоцитов и факторов свертывания крови.

Оценка сосудистого компонента гемостаза

Для оценки состояния сосудистого компонента гемостаза применяют пробы:

– щипка;
– жгута (проба Кончаловского).

Проба щипка. Врач собирает пальцами под ключицей кожу и делает щипок. При снижении резистентности капилляров на месте щипка появляются петехии или кровоподтеки, особенно через 24 часа.

Проба жгута, или манжеточная проба (проба Румпеля-Леде-Кончаловского). На внутренней поверхности предплечья, отступив 2 см книзу от локтевого сгиба, очерчивают круг диаметром 5 см. На плечо накладывают манжету тонометра, создают в ней давление на уровне 90-100 мм рт. ст. и поддерживают в течение 5 минут. Затем манжету снимают и через 5 минут подсчитывают количество петехий в очерченном круге.

В норме число петехий не должно превышать 10;
11-20 петехий – проба слабоположительная;
20-30 петехий – проба положительная;
более 30 петехий – проба резкоположительная.

Более 10 петехий свидетельствуют о повышении проницаемости стенки капилляров, что может быть связано с измененем количества и качества тромбоцитов и/или повреждением сосудистой стенки (васкулиты, вазопатии).

Тесты для оценки тромбоцитарного компонента гемостаза

– количество тромбоцитов в единице объема крови;
– длительность кровотечения;
– оценка адгезивности тромбоцитов;
– агрегационные свойства тромбоцитов;
– содержание фактора Виллебранда;
– ретракция кровяного сгустка.

Определение количества тромбоцитов. В норме (150-450)$\times 10^9$/л.

Количество тромбоцитов подсчитывают разными методами (в мазках крови с использованием камеры Горяева, при помощи автоматических счетчиков).

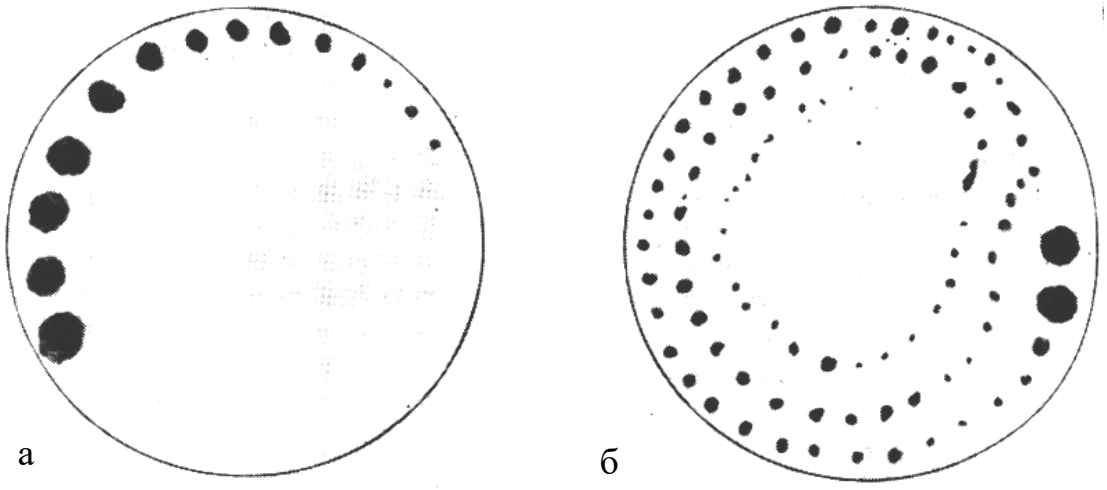
Тромбоциты в мазке крови окрашиваются в розово-фиолетовый цвет, имеют вид округлых образований без ядра размером 2-4 мкм, располагаются либо в одиночку, либо «кучками» между эритроцитами. Мазок микроскопируют с иммерсионной системой (ув. 7×90).

Количество тромбоцитов подсчитывают на 1000 эритроцитов, используя ограничитель поля зрения. Зная, сколько эритроцитов в 1 л исследуемой крови, вычисляют количество тромбоцитов в 1 л крови, составляя пропорцию.

Тромбоцитопения может быть симптомом разных заболеваний. Увеличение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитоз) наблюдается редко и не имеет особого диагностического значения.

Время кровотечения по Айви – длительность кровотечения из пальца после прокола кожи скарификатором на глубину 1 мм и создания давления в наложенной на предплечье манжете аппарата для измерения давления до уровня 40 мм рт. ст. (в N до 9 минут).

Уколочная (скарификатором) пальцевая или ушная ***проба Дьюка (Дуке)*** предусматривает промокание капли крови каждые 30 секунд бумагой, до полного прекращения кровотечения (в норме – 2-5 минут), (рис. 5.8).



а – в норме (4 минуты); б – при тромбоцитопении (32 минуты)

Рисунок 5.8. – Время кровотечения по Дуке
(по Кассирскому И. А. и Алексееву Г. А.)

На фильтровальной бумаге капли крови (красные пятна), многократно снятые с кончика пальца с момента прокола его иглой до остановки кровотечения.

Определение адгезивности тромбоцитов. Оценка адгезивности (ретенции) тромбоцитов – N: 30-40%.

Непрямой метод основан на выявлении различий в количестве тромбоцитов венозной крови до и после ее пропускания через колонку со стеклянными шариками (адгезивная поверхность).

$$\text{Индекс адгезивности} = \frac{A - B}{A} \times 100\%,$$

где А – количество тромбоцитов в крови до пропускания;

В – количество тромбоцитов в крови после пропускания через колонку.

Определение агрегационных свойств тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов регистрируют с помощью анализатора агрегации тромбоцитов в плазме крови, обогащенной тромбоцитами. Кровь для исследования берут утром натощак путем пункции локтевой вены иглой (самотеком). Для предупреждения свертывания крови в пробирку добавляют цитрат натрия (3,8%) в соотношении 1:9. Для исключения контактной активации тромбоцитов в работе используется только пластмассовая или силиконированная посуда (кюветы, пробирки, пипетки). Вначале кровь центрифугируют на малых оборотах (15 минут при 1000 об/мин). При этом отделяется *богатая тромбоцитами плазма*, которая отбирается в чистую пробирку. Затем оставшуюся кровь повторно центрифугируют при более высоких оборотах (15 минут при 3000 об/мин). Образующийся после повторного центрифугирования верхний слой является *бестромбоцитарной плазмой*. Плазма, обогащенная тромбоцитами, используется для исследования агрегации тромбоцитов, бестромбоцитарная плазма – для калибровки шкалы оптической плотности прибора, и, при необходимости, для разведения богатой тромбоцитами плазмы до стандартного содержания клеток, которое должно составлять $(200\text{-}250)\times10^9$/л.

При исследовании агрегации тромбоцитов in vitro в качестве индукторов агрегации могут использоваться: АДФ, норад-

реналин, ристомицин, тромбин и другие – их добавляют к плазме, богатой тромбоцитами.

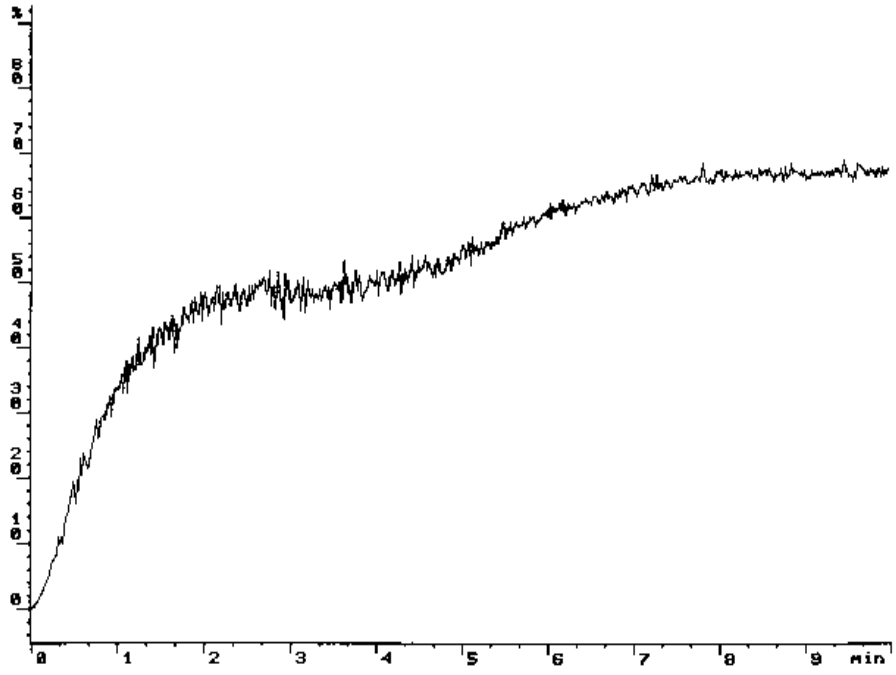
Мерой агрегации служит графически регистрируемое падение оптической плотности плазмы крови в результате включения тромбоцитов в агрегаты, образующиеся под воздействием индукторов агрегации (рис. 5.9).

Рисунок 5.9. – Принцип метода определения агрегационных свойств тромбоцитов с помощью агрегометра

Первая ответная реакция на добавление индуктора агрегации – изменение формы тромбоцитов, набухание (shape change), их дискоидная форма переходит в сферическую. В этот момент на агрегатограмме может отмечаться кратковременный сдвиг исходной оптической плотности в сторону увеличения. За изменением формы тромбоцитов наступает первая фаза агрегации (первичная агрегация), вызываемая индуктором агрегации. Кривая агрегации смещается в сторону снижения оптической плотности. После окончания первичной агрегации крутизна агрегационной кривой понижается (lag phase), за этот период из тромбоцитов освобождаются (реакция освобождения) секретируемые в гранулах биологически активные соединения (АДФ, серотонин, тромбоксаны и пр.), вызывающие новую агрегационную волну (вторичная агрегация, вторая фаза агрегации) (рис. 5.10).

Ось абсцисс соответствует времени измерения, ось ординат – уровню агрегации, зависящему от светопропускания плазмы. Числовые значения внизу окна отражают время измерения,

уровень агрегации в текущий момент времени и измеренную концентрацию тромбоцитов.



Нормальная кривая. Двухфазная агрегация

Рисунок 5.10. – Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в дозе $1{,}5\times10^{-6}$М

К параметрам агрегации относятся:

– степень агрегации – максимальный уровень светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации, %;

– время агрегации – время, соответствующее максимальной степени агрегации с момента внесения индуктора агрегации, мин/сек;

– скорость агрегации – изменение светопропускания плазмы (%/мин) после внесения индуктора агрегации. Измеряется на отрезке длиной 30 секунд (по оси абсцисс) от точки отсчета.

Определение ретракции кровяного сгустка. В основе метода лежит определение объема сыворотки крови через 1 час после формирования сгустка. В норме ретракция кровяного сгустка колеблется в пределах 48-60%.

Недостаточная ретракция сгустка наблюдается при тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Ложное уменьшение ретракции имеет место при истинной полицитемии (эритроцитозе), ложное увеличение – при анемии, гипофибриногенемии.

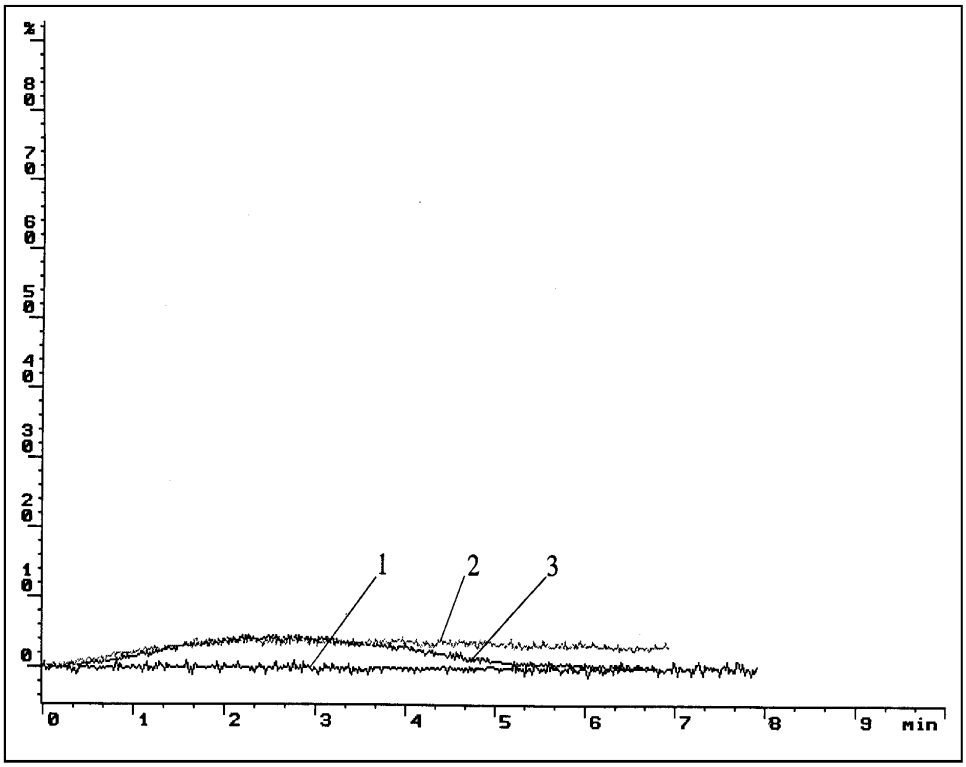


Рисунок 5.11. – Патологические кривые агрегации тромбоцитов

Клинико-лабораторная характеристика нарушений коагуляционного гемостаза

Представление о состоянии коагуляционного гемостаза можно получить на основании коагулограммы. Она слагается из результатов разных тестов.

Полная коагулограмма включает показатели, характеризующие отдельные фазы свертывания крови, антикоагулянтную активность, фибринолиз, ретракцию сгустка, концентрацию продуктов деградации фибрина, ключевых факторов протромбинового комплекса и т. д.

Показатели, характеризующие коагуляционный гемостаз:

– время свертывания крови;

– активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ);

– протромбиновое время;

– МНО;

– тромбиновое время;

– содержание фибриногена в крови;

– ПДФ (содержание продуктов деградации фибрина и фибриногена);

– содержание D-димеров;

– содержание РФМК (растворимые фибринмономерные комплексы);

– активность физиологических антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S.

Показатели, характеризующие 1 фазу свертывания крови (образования протромбиназы):

– время свертывания крови;

– активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);

– активность факторов V, VII, VIII, IX, X, XI, XII;

– время рекальцификации плазмы.

Время свертывания крови (по Ли-Уайту) – в норме 5-8 минут.

Характеризует внутренний путь свертывания, зависящий от ФXII, при его контакте со стеклянной поверхностью. Удлинение времени наблюдается при глубоких дефектах свертывающей системы, передозировке антикоагулянтов, укорочение – при ДВС-синдроме, тромбозе.

Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ) **–** в норме 25-38 секунд. Является основным тестом, оценивающим внутренний путь свертывания крови.

Принцип метода заключается в определении времени образования тромба в условиях стандартизированной контактной (каолином) и фосфолипидной (кефалином) активации свертывания крови.

Удлинение АЧТВ наблюдается при дефиците прокоагулянтов (I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, прекалликреина, кининогена, фактора Виллебранда), обусловленном нарушением функции печени, коагулопатией потребления (ДВС).

Показатель чувствителен к гепарину и антитромбину III.

Оценка первой фазы свертывания крови включает также определение содержания V, VII, VIII, IX, X, XI, XII факторов свертывания крови.

Показатели, характеризующие 2 фазу свертывания крови:

• ***Протромбиновое время (ПВ) по Квику*** (в норме – 11-15 секунд). Это интервал, требущийся для фибринообразования in vitro в плазме крови после добавления активного тромбопластина с кальцием. ПВ определяют для характеристики внешнего пути активации свертывания крови и эффективности использования оральных антикоагулянтов (варфарин).

ПВ зависит от содержания Ф I, II, V, VII, X и характеризует фазы протромбиназообразования и тромбинообразования.

В клинике тест используется для мониторирования эффектов варфарина, ингибирующего образование витамин К-зависимых протеинов – II, VII, X. ПВ более 15 секунд наблюдается при снижении концентрации этих факторов. Укорочение ПВ характерно для гиперкоагуляции (при ДВС-синдроме).

ПТК – протромбиновый коэффициент (протромбиновое отношение)

$$\text{ПТК} = \frac{\text{протромбиновое время пациента (с)}}{\text{протромбиновое время здорового (с)}}$$

• ***Международное нормализованное отношение (МНО).*** Величина протромбинового времени зависит от чувствительности тромбопластина, используемого в анализе. Различные тромбопластины отличаются по ISI (International Sensitivity Index – Международный индекс чувствительности). Данные об ISI прилагаются к описанию любого набора для определения протромбинового времени.

Согласно ВОЗ, совместно с Международным обществом тромбозов и гемостаза (1983 г.), тромбопластин из мозга человека является референтным и его ISI принят за 1,0 (Международный референтный препарат ВОЗ). Все другие коммерческие тромбопластины калибруются по нему, и для каждого определяется своя чувствительность, т. е. свой индекс ISI. В США предпочтение отдается использованию плацентарного человеческого тромбопластина с ISI=1,0.

Необходимо сравнить результаты исследования протромбинового времени пациента с протромбиновым временем кон-

троля и рассчитать международное нормализованное отношение (МНО), или International Normalized Ratio (INR), по формуле:

$$МНО\ (INR) = \text{протромбиновый коэффициент}^{ISI},$$

т. е. протромбиновый коэффицент возводят в степень ISI.

Нормальное МНО близко к 1,0 и меньше 1,4.

При гипокоагуляции протромбиновое время и МНО увеличиваются, при гиперкоагуляции – уменьшаются.

ПТИ – протромбиновый индекс

$$ПТИ = \frac{ПТ \rightarrow \text{контрольной плазмы (с)}}{ПТ\ (с)} \times 100\%$$

Норма ПТИ – 80-100%.

Уменьшение ПТИ <40% свидетельствует о гипокоагуляции, увеличение >100% – о гиперкоагуляции.

Показатели, характеризующие 3 фазу свертывания крови:

- концентрация фибриногена (Ф) в плазме;
- тромбиновое время;
- активность XIII фактора в плазме;
- ФГ А/В.

Определение концентрации фибриногена в плазме. Определение фибриногена (по Рутбергу) – в норме 2-4 г/л. Принцип метода заключается в том, что образовавшийся после свертывания плазмы крови фибрин быстро высушивается, а по массе сгустка определяют содержание фибриногена в плазме.

Снижение Ф свидетельствует о гипокоагуляции, врожденном дефиците фибриногена, III стадии ДВС-синдрома.

Повышение Ф наблюдается при гиперкоагуляционных состояниях, воспалительном процессе, злокачественных новообразованиях, системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани, 1 стадии ДВС-синдрома.

Тромбиновое время в норме – 15-18 сек.

Тромбиновое время – это время, необходимое для образования тромба из фибриногена в плазме при добавлении к ней

тромбина, стандартизированного по активности контрольной плазмы.

Тромбиновое время характеризует конечный этап свертывания крови – превращение фибриногена в фибрин.

Удлинение тромбинового времени свидетельствует о гипокоагуляции при гепаринизации, недостатке фибриногена в плазме крови, афибриногенемии, повышенном содержании продуктов деградации фибрина и фибриногена.

Укорочение показателя отмечается при гиперфибриногенемии, парапротеинемии.

Тромбоэластография

Тромбоэластография – графическая регистрация процесса свертывания крови (тромбоэластограммы, ТЭГ) с помощью аппарата тромбоэластографа (гемокоагулографа) при температуре 37°С.

Принцип работы прибора заключается в следующем. Кровь или плазму наливают в кювету, туда же опускается цилиндрик, подвешенный на тонкой стальной струне или пружине (рис. 5.12).

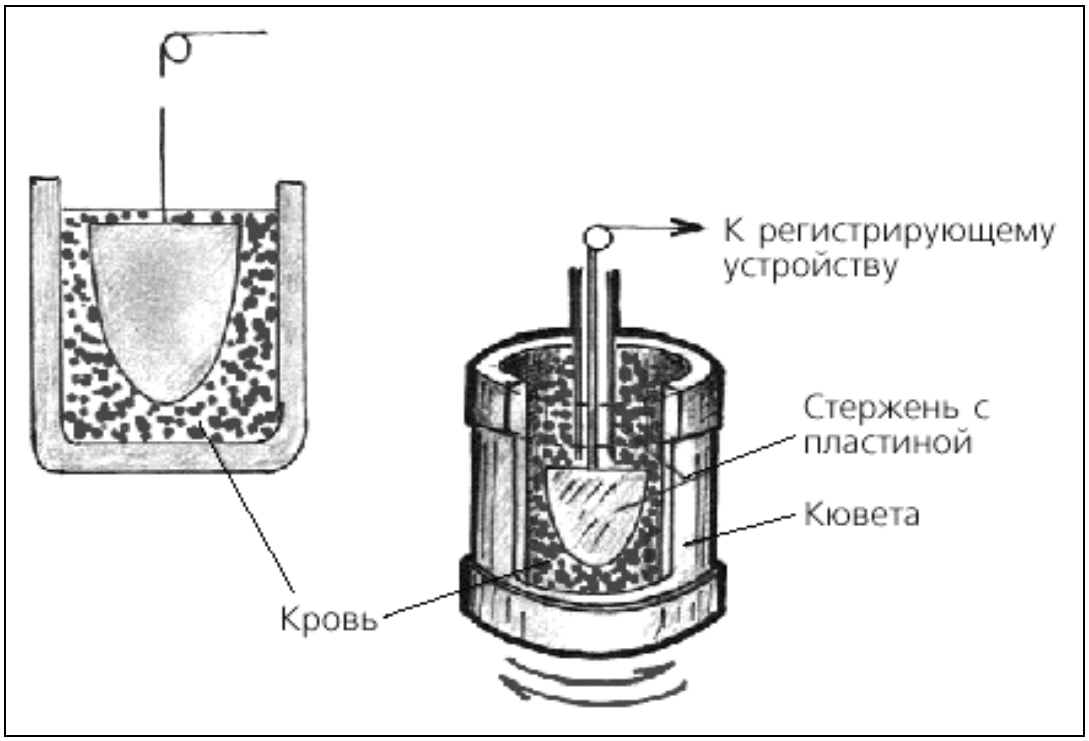


Рисунок 5.12. – Принцип метода регистрации процесса свертывания крови

Кювета с плазмой или кровью совершает горизонтальные маятникообразные движения. Пока кровь жидкая, при движении кюветы цилиндр остается неподвижным (прямая линия ТЭГ), затем, по мере образования нитей фибрина, возникает сопротивление и он начинает следовать за кюветой, причем угол поворота возрастает с увеличением упругости сгустка. Электрические сигналы, регистрирующие угол поворота цилиндра, усиливаются и записываются писчиком на бумажной ленте (рис. 5.13).

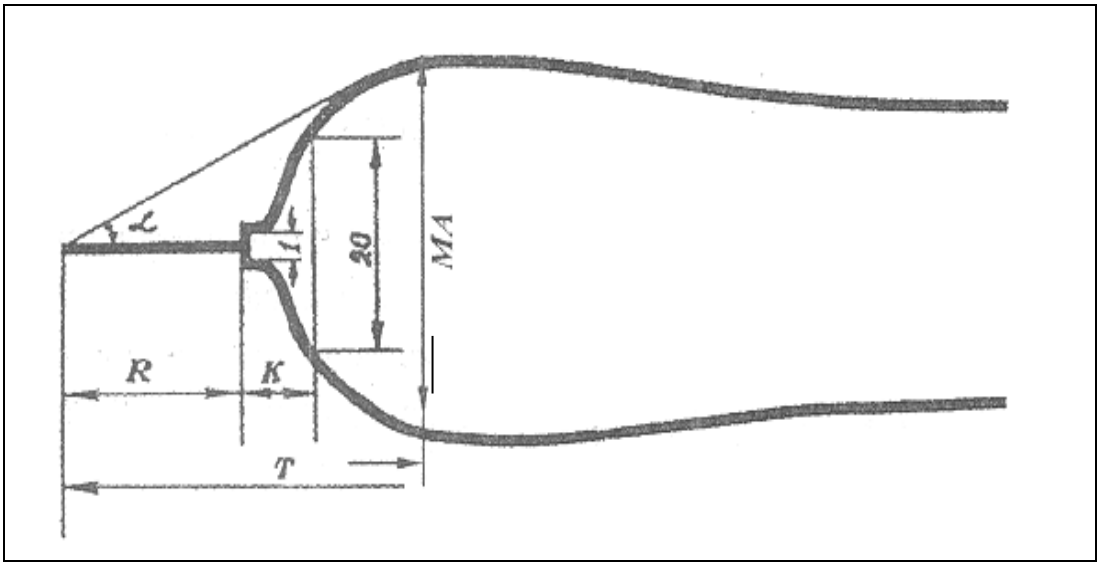


Рисунок 5.13. – Схема тромбоэластограммы и ее констант

Анализ тромбоэластограмм. Для оценки состояния гемокоагуляции необходимо рассчитать следующие основные константы:

R – время реакции (константа протромбиназы). Высчитывается от начала записи до амплитуды ТЭГ в 1 мм, плюс время от момента наполнения кюветы кровью до начала регистрации.

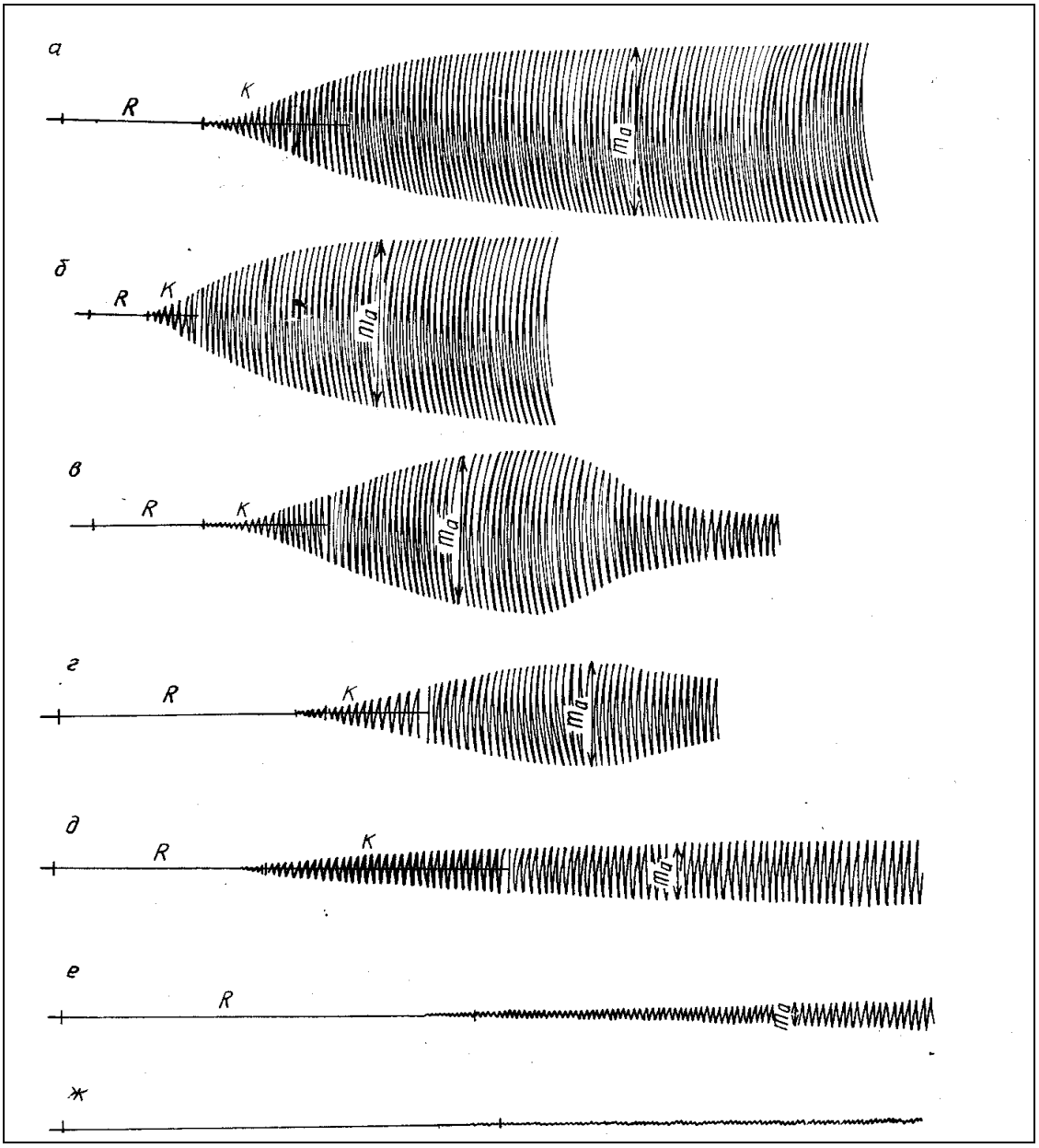
k – время образования сгустка (константа тромбина) – от точки R до амплитуды ветвей ТЭГ в 20 мм. Чем активнее тромбинообразование, тем короче k, тем быстрее формируется сгусток.

MA – максимальная амплитуда – измеряется по поперечной оси в месте наибольшего расхождения ветвей ТЭГ, когда объем, плотность и эластичность сгустка становятся максимальными. На МА влияют концентрация фибриногена, количество и качество тромбоцитов. При резком снижении числа тромбоцитов или выраженной гипофибриногенемии МА уменьшено.

Т – константа тотального свертывания крови – высчитывается по расстоянию от начала записи ТЭГ до максимального расширения ее ветвей. Характеризует все стадии свертывания крови.

Угол α – угловая константа (отражает динамику образования фибрина). При геморрагических гемостазиопатиях отмечается увеличение констант R, k, T и уменьшение МА.

При тромбофилических состояниях отмечается уменьшение констант R, k, T и увеличение МА (рис. 5.14).



а – здорового человека; б – гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома; в – переходная фаза; г – ж – гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома

Рисунок 5.14. – Тромбоэластограммы
(Иванов Е. П., 1983)

Для оценки антикоагулянтной системы определяют содержание гепарина, антитромбина III (АТ-III), толерантность плазмы к гепарину – время рекальцификации плазмы при добавлении небольших доз гепарина (N – 6-13 минут).

Осуществляют также оценку антикоагулянтов – протеинов С и S.

Для характеристики состояния фибринолитической системы используют:

• ***РКМФ (растворимые комплексы мономеров фибрина).*** Процесс образования мономеров фибрина – промежуточная стадия в синтезе фибрина, составляющего основу кровяного сгустка.

• ***Продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ)*** образуются в организме при активации системы фибринолиза (взаимодействия плазмина с фибриногеном и фибрином), которая развивается в ответ на внутрисосудистое образование фибрина. Продукты деградации фибрина (ПДФ) – **N до 15-20 мкг/мл.**

Плазмин вызывает последовательное асимметричное расщепление фибриногена и фибрина. Вначале от их альфа- и бета-цепей отщепляются низкомолекулярные фрагменты (фибринопептиды А и В). После их отщепления в плазме крови остается крупномолекулярный фрагмент Х, который еще сохраняет способность образовывать фибрин (свертываться) под влиянием тромбина. Затем под влиянием плазмина фрагмент Х расщепляется на фрагменты Y и D, а фрагмент Y – на фрагменты D и E. Крупномолекулярные фрагменты фибринолиза (фрагменты Х и Y) получили название «ранние», а фрагменты D и E – «поздние», или конечные. Эти фрагменты расщепления фибриногена и фибрина и называются продуктами деградации фибрина и фибриногена.

Повышение ПДФ свидетельствует об активации плазминовой системы и отмечается при остром тромбозе в результате повышенного лизиса тромбов, применении тромболитиков, является ранним диагностическим признаком ДВС-синдрома.

• ***D-димеры***. При расщеплении волокон фибрина образуются фрагменты – D-димеры **(N – до 0,5 мкг/мл, или 500 нг/мл**). При определении с помощью специфических антисывороток содержания D-димеров можно судить об активности фибринолиза.

Повышенное содержания D-димеров – один из главных маркеров активации системы гемостаза, поскольку отражает как образование фибрина в исследуемой крови, так и его лизис. Причины повышения аналогичны причинам повышения ПДФ.

Таблица 5.3. – Некоторые показатели гемостазиограммы

Фазы	Тесты	Тромбофилические	Норма	Геморрагические
Сосудисто-тромбоцитарный гемотаз	количество тромбоцитов	>450×10^9/л	(150-450)×10^9/л	↓Тр.
	проба щипка	–	–	+
	проба жгута (Кончаловского)	-	количество петехий менее 10	количество петехий более 10
	агрегация тромбоцитов с АДФ (2,5μM/ml)	↑	47,7% (45-50%)	↓
	адгезивность тромбоцитов	более 55%	20-55%	менее 10%
	ретракция кровяного сгустка	более 60%	48-60%	менее 48%
I фаза	АЧТВ (активированное частично тромбопластиновое время), сек	<25	25-45	>50
I+II фаза	Протромбиновое время (ПВ), с	<11	11-15	>15
	МНО	<0,8	0,8-1,4	>1,4
	Протромбиновый индекс (ПИ), %	>100	80-100	<40
III фаза	Фибриноген А, г/л	>4,0	2-4	<2
	Фибриноген В	+ – ++++	±	–
	Тромбиновое время, сек	<12	15-18	>18

Фазы	Тесты	Тромбофи-лические	Норма	Геморрагиче-ские
	РФМК (раство-римые фибрин-мономерные комплексы)	– ++++	±	-
Антико-агулянт-ная сис-тема	антитромбин III	<19	19-70	>70
Фибри-нолити-ческая система, посткоа-гуляци-онная фаза	ПДФ, мкг/мл	>25	0-15-20	>25 (терапия тромболити-ками, ДВС-синдром)
	D-димеры	>500	0,5 мкг/мл (500 нг/мл)	>500 (терапия тромболити-ками, ДВС-синдром)
Все фазы	время сверты-вания по Ли-Уайту, мин (в несиликони-рованной про-бирке)	<4	8-12 минут (по микро-методу – 5-10 минут)	>12

Глава 6

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ. АРИТМИИ. ПАТОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Работа сердца и сосудов обеспечивает кровью органы и ткани в соответствии с их потребностями. Большие функциональные возможности системы кровообращения и ее адекватное приспособление к потребностям организма обеспечиваются тем, что сердце и сосуды имеют тонкую и устойчивую регуляцию. Эта регуляция, как внутрисердечная, так и общая – нервно-гуморальная – обеспечивает не только координированную работу разных отделов сердца, его связь с сосудами, но и связь с системами дыхания и крови. Поэтому на нагрузку реагируют не только сердце (увеличением минутного объема крови (сердечного выброса) – МОК) или сосуды (изменением тонуса, перераспределение регионарного кровообращения), но и система дыхания (увеличением лёгочной вентиляции) и кроветворения (активацией эритропоэза).

Недостаточность кровообращения – это такое нарушение гемодинамики, при котором органы и ткани организма не обеспечиваются соответствующим их потребности количеством циркулирующей крови, что приводит к нарушению их обеспечения кислородом, питательными веществами и удаления конечных продуктов обмена.

Недостаточность кровообращения может возникнуть вследствие ухудшения работы сердца (сердечная недостаточность) или изменения функции сосудов (сосудистая недостаточность). Часто наблюдается сердечно-сосудистая (комбинированная) недостаточность.

Основные показатели, характеризующие насосную функцию сердца, приведенны в таблице 6.1.

Таблица 6.1. – Показатели нососной функции сердца

Систолический (ударный) объем (СО, УО)	60-100 мл
Систолический (ударный) индекс	36-48 мл/м^2
Конечно-систолический объем (КСО) или остаточный объем (ОО)	40-60 мл
Конечный диастолический объем КДД+КСО	65-193 мл
Фракция выброса (ФВ)=СО/КДО	0,5-0,7 (50-70%)
Минутный объем крови (МОК), сердечный выброс	4,5-5 л
Сердечный индекс	2-4 л/мин/м^2
АД	100-139/60-90 мм рт. ст.
Среднее динамическое АД (СДД)	70-110 мм рт. ст.
Время кровотока	20-22 сек

Среднее динамическое давление (СДД) – это та средняя величина давления, которая была бы способна при отсутствии пульсовых колебаний давления дать такой же гемодинамический эффект, какой наблюдается при естественном, колеблющемся давлении крови, то есть среднее давление выражает энергию непрерывного движения крови.

Среднее динамическое давление определяют по следующим формулам:

Формула Хикэма:

$$СДД = ((САД-ДАД)/3)+ДАД,$$

где СДД – среднее динамическое давление (мм рт. ст.);
САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.);
ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.).

Уменьшение СДД и возрастание конечного диастолического давления (КДД) в желудочке свидетельствует о снижении систолической функции сердца (при условии одновременного увеличения КДО и/или КСО желудочка).

При нарушении диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) происходит увеличение времени его изоволюмического

расслабления и изменение структуры диастолического наполнения, что ведет к возрастанию КДД в ЛЖ и среднего давления в левом предсердии. При этом показатели систолической функции ЛЖ (МО, СИ, ФВ, УО, УИ и др.) остаются нормальными или малоизмененными. Отсутствует также дилатация желудочка (нормальные значения КДО).

Каждая из этих форм может быть острой и хронической, проявляться в виде компенсированной или явной недостаточности. Недостаточность сердца развивается при несоответствии между предъявляемой сердцу нагрузкой и его способностью производить работу, которая определяется количеством притекающей к сердцу крови и сопротивлением изгнанию крови в аорте и лёгочной артерии. Различают 3 патофизиологических варианта сердечной недостаточности:

1. Недостаточность сердца от перегрузки:
развивается при пороках сердца, гипертензии большого или малого круга кровообращения, или при выполнении чрезмерной физической работы.

2. Недостаточность сердца при повреждении миокарда:
вызывается инфекцией, интоксикацией, авитаминозом, нарушением коронарного кровообращения, утомлением и др. При этом недостаточность развивается даже при нормальной или сниженной нагрузке на сердце.

3. Смешанная форма недостаточности сердца:
возникает при разном сочетании повреждения миокарда и его перегрузки, например при ревматизме, когда наблюдается комбинация воспалительного повреждения миокарда и нарушения клапанного аппарата.

Для определения степени недостаточности кровообращения используют ряд объективных показателей гемодинамики. Наиболее точные данные получены путем исследования гемодинамики радиоизотопным методом (радиокардиография). ***Ударный (систолический) индекс*** у здоровых людей составляет 45-55 мл/м^2. При выраженной недостаточности кровообращения ударный индекс существенно уменьшается.

Минутный обьем кровотока (МОК) равен для взрослого человека примерно 4,5-5 литров.

$$\textbf{Сердечный индекс (СИ)} = \frac{\textbf{МОК}}{\textbf{поверхность тела (м}^2\textbf{)}}$$

СИ составляет 3-4 л/мин/ $м^2$. При недостаточности кровообращения сердечный индекс обычно снижается, но не так резко, как систолический индекс. СИ вначале поддерживается в пределах нормы за счет увеличения частоты сердечных сокращений (тахикардия).

Общее периферическое сопротивление при недостаточности кровообращения обычно возрастает в разной степени выраженности.

Скорость кровотока определяется по времени кровотока. У здорового человека время полного кругооборота крови составляет 20-22 секунды. При всех формах недостаточности кровообращения время кровотока увеличивается, значит, скорость уменьшается. Замедление кровотока, соответственно, сопровождается увеличением коэффициента утилизации O_2.

$$КУО_2 = \frac{O_2 \text{ артер. крови} - O_2 \text{ венозной крови}}{O_2 \text{ артер. крови}} .$$

$$\text{В норме КУ } O_{2=} \frac{18 \text{ об\%} - 12 \text{ об\%}}{18 \text{ об\%}} = 0{,}3\text{-}0{,}4 \text{ (30-40\%)}.$$

Увеличение коэффициента утилизации кислорода при недостаточности кровообращения – один из механизмов компенсации.

Обьем циркулирующей крови (ОЦК) уменьшается во всех случаях острой сосудистой недостаточности (при шоке, тяжелом инфаркте миокарда, острых аритмиях и т. д.). Острая сердечная и сосудистая недостаточность сопровождается значительным снижением АД.

При хронической недостаточности кровообращения ОЦК увеличивается. Систолическое артериальное давление (САД) при хронической форме сердечной недостаточности умеренно снижено.

При острой сердечной и сосудистой недостаточности центральное венозное давление (ЦВД) снижено, при хронической сердечной недостаточности – повышено.

Недостаточность кровообращения проявляется клиническими симптомами. Прежде всего это ***одышка***. Нарушение кровообращения ведет к ухудшению снабжения кислородом клеток и тканей организма. Возникшая гипоксия ведет к метаболическому ацидозу. Гипоксия и ацидоз вызывают возбуждение дыхательного центра как гуморальным, так и рефлекторным (синокаротидная и аортальная рефлексогенные зоны) механизмами, возникает одышка. Вначале одышка развивается при физической нагрузке, а затем в покое. Наиболее тяжелая форма одышки при недостаточности кровообращения – остро возникающие приступы, или приступы «сердечной астмы».

Цианоз – синюшная окраска кожи и слизистых оболочек (от греч. cyanos – темно-синий) – один из важных признаков сердечной недостаточности. Синюшная окраска кожи выражена сильнее на пальцах рук и ног, кончике носа, губах – там, где кровоток особенно замедлен (акроцианоз). Позже цианоз становится более распространенным.

Появление цианоза зависит от повышения содержания в крови восстановленного гемоглобина и уменьшения – оксигемоглобина. Содержание O_2 в крови уменьшается в результате:

– замедленного течения крови по капиллярам и большей отдаче кислорода тканям;

– недостаточной артериализации крови в лёгочных капиллярах.

Тахикардия – учащение сердечных сокращений (>80-100 уд/мин) – характерное проявление недостаточности кровообращения. Оно может быть постоянным или проявляться в виде приступов (пароксизмальным).

Механизмы появления тахикардии связаны с изменением нервно-рефлекторной регуляции деятельности сердца и функции сосудов. Уменьшение ударного объема сердца приводит к возбуждению барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, гипоксемии и ацидозу крови. К возбуждению хеморецепторов тех же рефлексогенных зон приводит и застой крови в венозной

системе, а переполнение кровью полых вен – к возбуждению рецепторов этих вен (рефлекс Бейнбриджа). Тахикардия при недостаточности кровообращения может иметь, с одной стороны, приспособительное значение, способствуя лучшему откачиванию крови из вен и поддержанию МОК, с другой – патологическое. Нарастающее утомление сердечной мышцы при постоянной тахикардии усугубляет сердечную недостаточность.

Прогресирование недостаточности кровообращения сопровождается сердечными ***отеками***.

Наряду с внесердечными механизмами компенсации при сердечной недостаточности включаются приспособительные реакции, возникающие в самом сердце.

К внутрисердечным механизмам компенсации относятся:

– расширение полостей сердца (тоногенная дилатация) и увеличение ударного объема сердца;

– учащение сердечных сокращений (тахикардия);

– гипертрофия миокарда.

Два первых фактора включаются быстро, гипертрофия сердечной мышцы развивается постепенно.

Тоногенная дилатация – это результат увеличения диастолического объема крови (при пороках сердца).

Диастолическое переполнению кровью полостей сердца и соответствующее ему растяжение волокон миокарда обычно вызывает (по закону Франка-Старлинга) усиление сердечных сокращений (гетерометрический, изометрический механизмы компенсации) и компенсирует МОК сердца. Однако продолжающееся перерастяжение сердца в диастолу приводит к нарушению коронарного кровотока, ухудшению питания миокарда и ослаблению сократимости актомиозинового комплекса.

Учащение сердечных сокращений – ***тахикардия*** – возникает рефлекторно в ответ на повышение давления в полых венах (рефлекс Бейнбриджа). При этом уменьшается ударный обьем сердца, но минутный обьем может поддерживаться на уровне, близком к норме. Энергетический обмен в миокарде при тахикардии нарушается таким образом, что большая, чем в норме, часть химической энергии АТФ превращается в тепловую, количество энергии, расходуемой на полезную работу сердца,

уменьшается. При тахикардии уменьшается продолжительность диастолы, т. е. время восстановления энергетических ресурсов сердца и перехода АДФ в АТФ. Таким образом, тахикардия в целом является невыгодной для сердца реакцией.

В больном сердце потребление энергии повышается, а полезная работа уменьшается.

Гипертрофия миокарда характеризуется увеличением массы сердечной мышцы, главным образом за счет нарастания массы мышечных волокон.

Различают физиологическую (рабочую) и патологическую гипертрофию мышцы сердца.

При **физиологической гипертрофии** масса сердца увеличивается пропорционально развитию скелетной мускулатуры (у лиц, занятых физическим трудом, спортсменов, артистов балета).

Патологическая гипертрофия характеризуется увеличением массы сердца вне зависимости от развития скелетной мускулатуры. Гипертрофированное сердце может в 2-3 раза превышать размеры и вес нормального сердца. Гипертрофии подвергается тот отдел сердца, деятельность которого усилена. В развитии гипертрофии поврежденного сердца можно выделить 3 стадии:

1) аварийную;
2) фазу завершившейся гипертрофии;
3) прогрессирующего кардиосклероза.

1. Аварийная стадия. Возрастающая нагрузка на миокард приводит к увеличению интенсивности функционирования структур миокарда. Это усиливает энергообразование и синтез белка. В первую очередь увеличивается масса митохондрий, а затем – масса миофибрилл. Данные процессы связаны с активацией генетического аппарата.

Увеличение массы миокарда в целом приводит к нормализации функции сердца.

2. Стадия завершившейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции. Характерна нормализация потребления O_2, энергообразования и синтеза белка на единицу массы миокарда.

3. Стадия прогрессирующего кардиосклероза и истощения миокарда. В этой стадии нарушается синтез белка, уменьшается

масса митохондрий и миофибрилл, прогрессирует кардиосклероз. Сократительная способность миокарда падает, уменьшается полезная работа и механическая эффективность сердца.

По своим динамическим свойствам гипертрофированное сердце является менее полноценным по следующим причинам:

– процесс гипертрофии не распространяется на коронарные сосуды, поэтому количество капилляров на единицу поверхности миокарда уменьшается;

– вследствие увеличения объема гипертрофирующих волокон уменьшается удельная поверхность клеток и в связи с этим ухудшаются условия обмена веществ (поступления в клетку питательных веществ и выделения из клеток продуктов обмена);

– в гипертрофированном сердце нарушается соотношение внутриклеточных структур: масса митохондрий отстает от увеличения массы миофибрилл, что ухудшает энергообеспечение сократительной функции;

– нервный аппарат сердца и проводящая система не подвергаются гипертрофии, ухудшается нервная регуляция трофики гипертрофированной мышцы.

Недостаточность сердца при перегрузке

Перегрузка сердца может быть вызванна объемом (преднагрузка) и давлением или сопротивлением (постнагрузка).

Недостаточность перегрузки объемом или давлением развивается при некоторых пороках (недостаточность клапанов или врожденные дефекты перегородок сердца) Недостаточность от перегрузок развивается после длительного периода компенсаторной гиперфункции миокарда.

Пороки сердца характеризуются нарушением внутрисердечной гемодинамики, что обуславливает перегрузку той или иной камеры сердца.

Пороки бывают приобретенные (ревматизм, реже – сифилис) и врожденные, которые чаще всего представляют собой дефекты внутриутробного развития.

Деформация клапанов при пороках ведет либо к неполному смыканию клапанов недостаточности клапана, либо к сужению клапанного отверстия – стенозу.

Любой вид порока приводит к нарушению гемодинамики в камерах сердца.

Причем такой вид парока, как недостаточность, приводит к нагрузке сердца объемом, а стенозы – к нагрузке давлением (сопративлением) или постнагрузке. К постнагрузке также приводит системная либо лёгочная гипертензия. Перегрузка же объемом может быть вызвана врожденными пороками сердца.

При декомпенсации нарушения гемодинамики не ограничиваются полостями сердца, а распространяются на большой и малый круг кровообращения.

Недостаточность аортальных клапанов. В результате неполного смыкания полулунных клапанов кровь в левый желудочек поступает не только из левого предсердия, но и ретроградно из аорты. Обратный ток крови из аорты приводит к постепенному повышению диастолического давления в левом желудочке, соответственно, к большему растяжению в период диастолы. Работа, выполняемая левым желудочком, увеличивается (фаза гиперфункции), в дальнейшем развивается эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Однако по своей структуре левый желудочек более приспособлен для нагрузки давлением, чем увеличенным объемом. Постепенно желудочек подвергается гипертрофии и тоногенной дилатации, для которой характерен гетерометрический механизм компенсации. Тоногенная дилатация переходит в миогенную, развивается явная недостаточность кровообращения.

Недостаточность двустворчатого клапана – митральная недостаточность – возникает в результате расширения кольца клапана или органических изменений его створок. При митральной недостаточности часть крови во время систолы из левого желудочка ретроградно забрасывается в левое предсердие. Растяжение левых камер сердца избытком крови приводит к их гиперфункции с развитием тоногенной дилатации и последующей эксцентрической гипертрофии, что обеспечивает компенсацию.

Обычно митральная недостаточность хорошо компенсируется. Однако компенсаторная гипертрофия миакарда левого желудочка может стать причиной дальнейшего возрастания дефекта пораженного клапана. Клапанное отверстие увеличивается,

возникает относительная недостаточность клапанов. При значительной регургитации и растяжении предсердия повышается давление в лёгочных венах и капиллярах, возникает застой в малом круге кровообращения (сердечная астма), возможен отёк лёгких.

Недостаточность трехстворчатого клапана (трикуспидальная недостаточность) в изолированном виде встречается редко, чаще комбинируется с пороками других клапанов, главным образом с митральной недостаточностью.

Недостаточность сердца от перегрузки давлением (сопротивлением) может возникать при пороках сердца (стенозе клапанных отверстий), гипертонии большого и малого круга кровообращения, эмфиземе лёгких. При пороках сердца гиперфункции и гипертрофии подвергается прежде всего мускулатура камер сердца, работающих против повышенного сопротивления:

при аортальном стенозе – левого желудочка;

при митральном стенозе – левого предсердия;

при трикуспидальном стенозе – правого предсердия.

Недостаточность сердца при повреждениях миокарда

Инфаркт миокарда. Кардиогенный шок. Ишемия миокарда как проявление ишемической (коронарной) болезни сердца – следствие уменьшения его перфузии кровью и недостаточной доставки O_2. Возникновение ишемии миокарда может быть обусловлено: наличием стеноза коронарной артерии, изменением тонуса или появлением спазма артерии. Нередко оба фактора играют существенную роль в развитии эпизодов ишемии, которые могут сопровождаться болью или быть безболевыми.

Тонус коронарных артерий зависит от интенсивности метаболизма, нейрогуморальных влияний и величины экстраваскулярного давления. На величину коронарного кровотока влияет длительность диастолы. Некораногенными причинами ИБС являются: аритмии, снижение системного АД, стеноз устьев аорты. Кроме того, доставка O_2 может изменяться при анемии, метгемоглобинемии и т. д.

Потребность миокарда почти полностью обеспечивается путем аэробных процессов. Экстракция O_2 из крови максимальная,

поэтому уменьшение его доставки быстро изменяет тонус коронарных артерий.

Инфаркт миокарда – это гибель участка миокарда. Он может возникать вследствие прекращения коронарного кровотока продолжительностью около 20 минут и более. В абсолютном большинстве случаев причина инфаркта миокарда – атеросклероз коронарных артерий, осложненный тромбозом. В редких случаях инфаркт вызывается артериитом, травмой сердца и коронарных артерий, их эмболией и др. Инфаркт миокарда может сопровождаться острой или хронической сердечной недостаточностью, причем, ухудшение гемодинамики проявляется тем сильнее, чем обширнее инфаркт. При этом происходит повышение давления крови на путях притока ее к сердцу (чаще в венах малого круга кровообращения) и снижение минутного объема крови. Одно из тяжелейших осложнений инфаркта миокарда – кардиогенный шок, при котором происходит снижение сердечного выброса на фоне значительного повышения общего периферического сопротивления вследствие увеличения активности симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем.

Для инфаркта миокарда характерны болевой и резорбционно-некротический синдромы. Однако встречаются и безболевые инфаркты. Резорбция из некротизированных участков миокарда в кровь содержимого поврежденных клеток вызывает появление в крови таких внутриклеточных ферментов, как креатинкиназа, аспартатаминотрансфераза, изоферменты лактатдегидрогеназы, что может быть использовано в диагностических целях.

Резорбция клеточных белков сопровождается также лейкоцитозом, лихорадкой, повышением СОЭ.

Появление в кровотоке внутриклеточных миокардиальных белков может сопровождаться аутоиммунизацией с выработкой противосердечных антител и сенсибилированных лимфоцитов, эозинофилией и гипергаммаглобулинемией. Иммунная реакция может усугублять повреждение миокарда, способствуя развитию вторичных некрозов. Кроме того, с появлением аутоантител связывают развитие постинфарктного синдрома (синдром Дресслера), который характеризуется воспалением серозной оболочки сердца, лёгких, суставов, не поддающихся лечению антибиотиками, но купирующимися кортизоном.

Некоронарогенные повреждения сердца. Существует несколько экспериментальных моделей некроза сердечной мышцы, причина возникновения которого не связана с патологией сосудов сердца и которые в известной степени отражают ситуацию, наблюдаемую в естественных условиях.

Гипоксический некроз миокарда может быть воспроизведен с помощью разных видов гипоксии: гипоксической, гемической. При этом на фоне общей недостаточности O_2 в организме, которая сама по себе ведет к повышению нагрузки на систему кровообращения, развивается некротическое повреждение мышечных волокон сердца.

По наблюдениям Селье при введении крысам значительного количества солей натрия в сочетании с некоторыми анионами (сульфатами, фосфатами) в сердце появляются дегенеративно-некротические очаги. Эти повреждения становятся более обширными, если одновременно вводятся некоторые стероидные гормоны надпочечников. На таком фоне легче развиваются и тяжелее протекают повреждения сердца, вызванные другими причинами.

Иммунные повреждения сердца возможны при введении в организм экспериментального животного сыворотки, содержащей антитела к белкам сердца животного (кардиоцитотоксины). Доказано также, что в организме при определенных ситуациях могут возникать антитела и сенсибилизированные лимфоциты, направленные против тканей собственного сердца; оказывающие на них повреждающие действие. Этому способствует проникновение в кровоток денатурированных белков некротизированных кардиомиоцитов.

Патология ритма сердца

Аритмия – это изменение частоты, регулярности (равномерности) сердечных сокращений, нормальной последовательности возбуждения и сокращения предсердий и желудочков или смена (миграция) водителя ритма.

К основным причинам нарушения ритма сердца относятся: дисфункция вегетативной нервной системы (стрессы, неврозы), органические поражения сердца (инфаркт миокарда, пороки сердца, миокардиопатии, миокардиодистрофии и др.), эндокри-

нопатии, нарушения водно-электролитного баланса, интоксикации. Аритмии также могут наблюдаться у практически здоровых людей на фоне переутомления, при простуде, после приема алкогольных напитков. Многие нарушения ритма сердца могут не ощущаться пациентом и не приводить к каким-либо последствиям (синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия), и свидетельствуют чаще о внесердечной патологии (например повышенной функции щитовидной железы). Наиболее опасны желудочковые тахиаритмии, которые могут стать непосредственной причиной внезапной сердечной смерти (до 83% случаев). Не менее опасными для жизни могут быть и брадиаритмии, особенно атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады), сопровождающиеся внезапными кратковременными потерями сознания. По данным статистики, они становятся причиной внезапной сердечной смерти в 17% случаев.

Развитие аритмий сердца может быть обусловлено нарушениями 3 основных функций сердца – автоматизма, проводимости и возбудимости, или их сочетанием.

Свойством самопроизвольно генерировать импульсы (автоматизмом) обладают атипичные кардиомиоциты, или клетки-пейсмекеры, которые объединяются в проводящую систему сердца (рис. 6.3), включающую синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, пучок Гиса, ножки пучка Гиса и волокна Пуркинье. Иногда в результате дефектов развития между предсердиями и желудочками могут формироваться дополнительные пучки проводящей системы, не встречающиеся в норме (пучок Кента, пучок Джеймса), которые могут стать причиной атипичного проведения импульсов между предсердиями и желудочками и нарушения ритма сердца.

В норме водителем ритма первого порядка (пейсмекером) является синоатриальный узел (СА-узел) (рис. 6.3), расположенный в устье полых вен правого предсердия, водителем ритма второго порядка – атриовентрикулярный узел (АВ-узел). Эти узлы имеют обильную вегетативную иннервацию, поэтому изменения их функции (автоматизма и проводимости) зачастую связаны с повышением или ослаблением тонуса симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы.

Ниже АВ-узла располагается пучок Гиса (в межжелудочковой перегородке), от которого к миокарду желудочков идут ножки пучка Гиса, разветвления которых под эндокардом образуют волокна Пуркинье. Нарушения проводимости и возбудимости нижележащих отделов проводящей системы сердца обычно обусловлены гуморальными влияниями либо прямым повреждающим действием на клетки проводящей системы. Чем дальше от синоатриального узла расположены клетки-пейсмекеры проводящей системы сердца, тем меньшую частоту импульсов они способны генерировать (градиент убывающей автоматии).

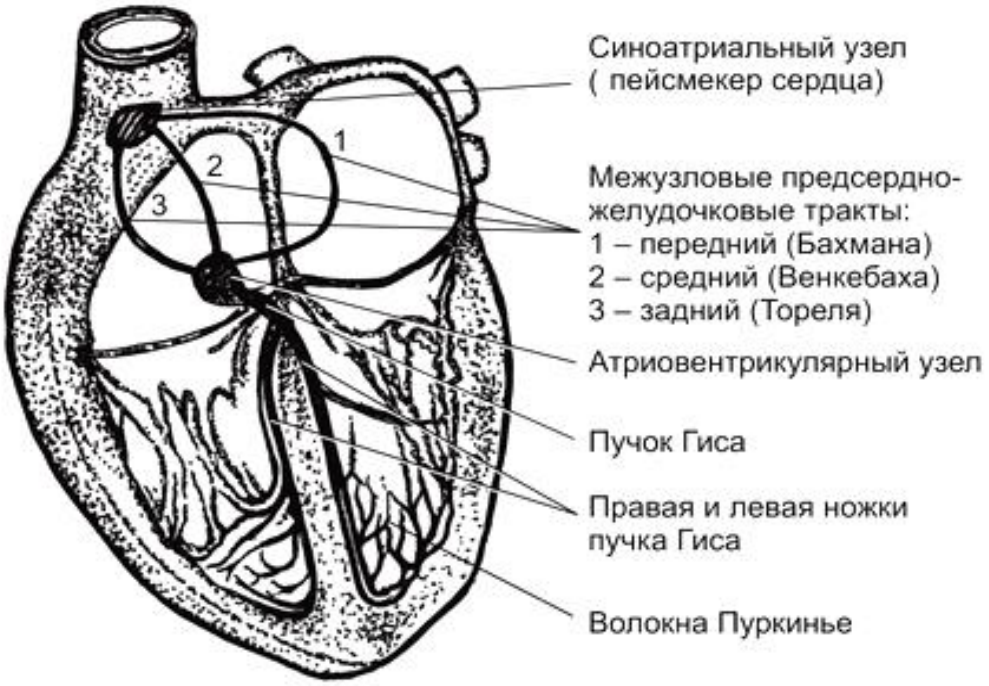


Рисунок 6.3. – Проводящая система сердца

I. Аритмии, связанные с нарушением автоматизма:

А. Номотопные аритмии:

Это нарушения автоматизма, которые характеризуются изменением частоты и регулярности генерации импульсов синусовым узлом без изменения локализации водителя ритма. К ним относятся синусовая тахикардия и брадикардия, синусовая аритмия.

Синусовая тахикардия – увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) выше 90 в 1 минуту при генерации импульсов синусовым узлом (нормальная ЧСС 60-90 в 1 минуту).

Этиопатогенез синусовой тахикардии:

• Эмоциональный стресс, физическая нагрузка, неврозы, фобии, эндокринные заболевания (феохромоцитома, тиреотоксикоз), климакс Механизм аритмии обусловлен усилением влияния на сердце симпатических нервов.

• Повреждение центральных нервных образований (подкорковых ядер, ретикулярной формации, ядер продолговатого мозга), проводящих путей, парасимпатических ганглиев и нервных стволов, а также снижение холинореактивных свойств миокарда. Механизм аритмии связан с ослаблением влияния на сердце парасимпатических нервов.

• Прямое действие на клетки синусового узла повреждающих факторов: физических, химических, биологических (гипоксемия, ацидоз, высокая температура, бактериальные токсины, инфекция), интоксикация никотином, алкоголем, кофеином, лекарственными средствами – наперстянка и др.; нарушение функции проводящей системы при миокардитах, перикардитах, механической травме, кардиосклерозе. Механизм аритмии заключается в повреждающем воздействии на клетки проводящей системы разных факторов.

Синусовая брадикардия – уменьшение ЧСС менее 60 ударов в минуту с правильным синусовым ритмом (ЧСС в среднем 40-60 в минуту).

Этиопатогенез:

• Раздражение ядер блуждающего нерва (повышение внутричерепного давления при менингитах, энцефалитах, опухолях, сотрясении головного мозга, кровоизлияниях) или его рецепторных окончаний: повышение внутрижелудочкового давления крови и тонуса миокарда – рефлекс Бецольда-Яриша; надавливание на глазные яблоки – рефлекс Данини-Ашнера; надавливание в зоне проекции бифуркации сонной артерии – рефлекс Геринга; раздражение солнечного сплетения, ваго-вагальные рефлексы при почечных, желчных, желудочных и кишечных коликах. Механизм брадикардии связан с активацией влияния на сердце парасимпатической нервной системы.

• Снижение симпатоадреналовых воздействий на сердце при повреждении мозговых структур (например гипоталамуса),

проводящих путей, нервных ганглиев и окончаний симпатической нервной системы, снижение адренореактивных свойств миокарда при глубокой гипоксии, ишемии миокарда, особенно с последующей реперфузией.

• Непосредственное воздействие повреждающих факторов физического, химического или биологического генеза на клетки синусового узла (механическая травма, кровоизлияние, инфаркт в зоне синусового узла, токсины, лекарственные средства, такие как хинин, наперстянка, сердечные гликозиды, хинидин, морфий; метаболиты: билирубин, желчные кислоты). Механизм аритмии связан с прямым торможением активности синусового узла.

Синусовая аритмия – это состояние, при котором изменяется регулярность генерации импульсов в синусовом узле.

Этиопатогенез синусовой аритмии:

• Нарушение соотношения симпатоадреналовых и парасимпатических влияний на сердце.

• Колебания в крови содержания газов (CO_2, O_2), метаболитов (лактата, пирувата, желчных кислот), лекарственных препаратов (наперстянки, опиатов, холинолитиков, симпатолитиков и симпатомиметиков), которые замедляют или учащают сердечную деятельность.

• Действие непосредственно на клетки синусового узла агентов механического, физического и биологического характера (травма, кровоизлияние).

• Изменение холино- и адренореактивных свойств сердца.

Пример синусовой аритмии – дыхательная аритмия – замедление сердечных сокращений на вдохе и учащение на выдохе, которая связана с периодическим повышением тонуса блуждающего нерва на вдохе и снижением на выдохе.

Б. Гетеротопные аритмии:

Это нарушения автоматизма, которые характеризуются неспособностью водителя ритма (синоатриального узла) генерировать импульсы либо нарушением проведения их в нижележащие части проводящей системы.

Этиология и патогенез:

• Отказ или слабость синусового узла (снижение частоты или прекращение генерации импульсов СА-узлом).

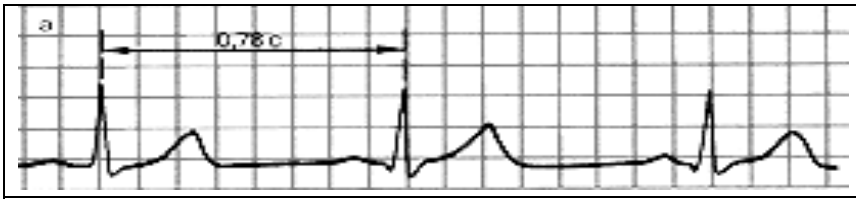
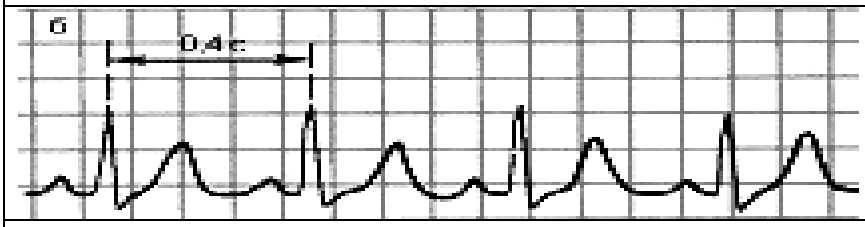
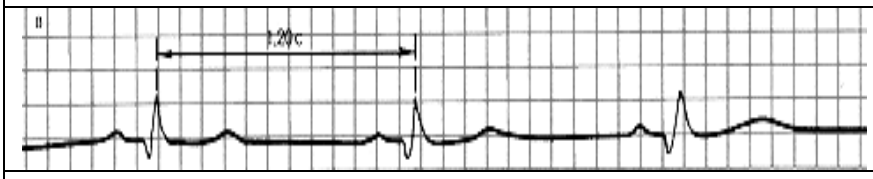
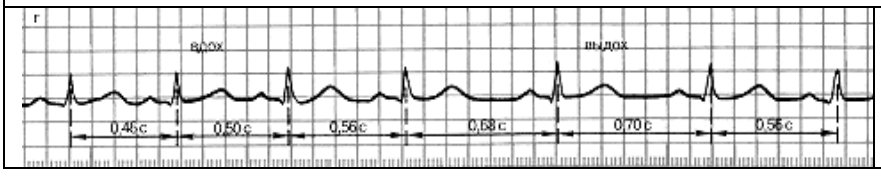
	**ЭКГ здорового человека**
ЭКГ при нарушении функции автоматизма	
	**синусовая тахикардия**
Частота сердечных колебаний (ЧСС) свыше 100 ударов в минуту, водитель ритма – С-А узел. *Электрофизиологические нарушения:* уменьшение уровня ПП; уменьшение УКД; увеличение скорости МДД	
	**синусовая брадикардия**
Частота сердечных колебаний (ЧСС) менее 60 ударов в минуту, водитель ритма – С-А узел. *Электрофизиологические нарушения:* • увеличение уровня ПП; • увеличение УКД; • уменьшение скорости МДД	
	**синусовая (дыхательная) аритмия**

Рисунок 6.1. – ЭКГ при разных нарушениях автоматизма

• Полная синоатриальная блокада (нарушение перехода импульсов с СА-узла на предсердия).

• АВ-блокада II-III степени (нарушение проведения импульсов с предсердий на желудочки).

• Фибрилляция предсердий (хаотичное сокращение кар-

диомиоцитов предсердий).

• При невозможности поддерживать нормальный синусовый ритм его функцию берут на себя нижележащие отделы проводящей системы сердца, обладающие меньшей способностью к автоматизму. Эти ритмы еще называют замещающими (пассивными). К ним относятся:

– Предсердный (медленный) ритм – ЧСС – 60-70 в 1 минуту. Обычно водитель ритма располагается в левом предсердии.

– Атриовентрикулярный ритм (узловой). Водитель ритма находится в АВ-узле. ЧСС обычно 40-60 в минуту.

– Идиовентрикулярный (желудочковый) ритм носит замещающий характер при подавлении активности узлов автоматии первого и второго порядка (СА и АВ). Импульсы при этом генерируются преимущественно в пучке Гиса, верхней части межжелудочковой перегородки, в одной из ножек пучка Гиса (ритм ножек пучка Гиса) и реже – в волокнах Пуркинье. Частота идиовентрикулярного ритма 30-40 ударов в минуту.

– Миграция водителя ритма – перемещение от цикла к циклу пейсмекера из синусового узла в нижележащие отделы сердца (преимущественно в АВ-узел) и обратно. Является результатом периодических изменений интенсивности вагусных влияний на функцию синусного узла. Повышение тонуса блуждающего нерва угнетает активность СА-узла и генератор возбуждения перемещается вниз к атриовентрикулярному узлу. При снижении тонуса блуждающего нерва снова активируется синусовый узел, т е. пейсмекер опять возвращается на старое место.

II. Аритмии, связанные с нарушением проведения импульсов:

А. Замедление и блокада проведения импульсов

Этиопатогенез:

• Повышение парасимпатических влияний на сердце и/или его холинореактивных свойств (периферическое или центральное раздражение n. vagus), которые в первую очередь снижают синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость.

• Непосредственное повреждение клеток проводящей си-

стемы сердца органическими, химическими и биологическими факторами: травмы, опухоли, соединительнотканные рубцы (чаще у пожилых людей); перерастяжение сердечной мышцы; интоксикация алкоголем, никотином, наперстянкой, хинидином, блокаторами бета-адренорецепторов; воздействие бактериальных токсинов при дифтерии, скарлатине, брюшном тифе, вирусной инфекции; нарушение трансмембранного распределения ионов (гиперкалиемия).

• Болезнь Ленегра – склеро-дегенеративное поражение обеих ножек пучка Гиса без поражения миокарда и сосудов, болезнь Леви – склеро-дегенеративное поражение межжелудочковой перегородки. Проведение импульсов нарушается по двум причинам: либо импульс достигает кардиомиоцитов, когда они находятся в состоянии рефрактерности (невозбудимости), либо участок ткани теряет способность проводить электрический импульс (при кардиосклерозе).

• Ограниченная ишемия миокарда, местная высокая концентрация ионов К+, локальное сдавление или охлаждение и другие воздействия могут вызвать невозбудимость (т. е. удлинить рефрактерный период) в сердечном волокне (волокне Пуркинье) и тем самым тормозить проведение импульса через невозбудимую зону на близлежащие участки.

Блокады проведения импульсов (сердечные блокады) делятся на синоатриальные (нарушение проведения импульса от СА-узла на предсердия), интраатриальные (внутрипредсердные), атриовентрикулярные (предсердно-желудочковые), блокады ножек пучка Гиса.

Проявлением синоатриальной блокады является выпадение отдельных сердечных сокращений, т. е. сокращений и предсердий, и желудочков или нескольких сокращений сердца подряд, вплоть до остановки сердца. В период асистолии сердца может резко снизится АД, что приведет к ишемизации головного мозга и потере сознания. Сердечные сокращения затем, как правило, восстанавливаются за счет активации нижележащих узлов автоматии (АВ-узла).

При интраатриальной блокаде – нарушение проведения возбуждения по межпредсердному пучку Бахмана – наблюдаются асинхронные сокращения левого и правого предсердия, что вы-

является на электрокардиограмме (ЭКГ). При замедлении проведения импульса возбуждение левого предсердия происходит с отставанием. При полной блокаде левое предсердие возбуждается импульсами из АВ-узла, которые идут ретроградно, что приводит к появлению отрицательной фазы зубца Р.

Атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады) – замедление проведения возбуждения от предсердия к желудочкам либо полное прекращение предсердно-желудочковой проводимости. Соответственно, различают блокады трех степеней.

Блокада I степени – предсердно-желудочковая проводимость замедлена, выявляется только на ЭКГ удлинением интервала PQ>0,2 с. Несмотря на замедление проведения, выпадения сокращений желудочков нет.

Блокада II степени – предсердно-желудочковая проводимость замедлена, некоторые импульсы полностью блокируются – происходит выпадение части желудочковых сокращений (отсутствие желудочковых комплексов на ЭКГ).

АВ-блокада III степени – полная поперечная АВ-блокада: предсердия при этом сокращаются в своем ритме (синусовый ритм – 60-90 в минуту), желудочки – в своем, редком ритме (40-60 в минуту) – идиовентрикулярный ритм. При этой блокаде ни один синусовый импульс не доходит до желудочков.

Блокады ножек пучка Гиса выявляются характерными изменениями на ЭКГ, ЧСС при этом виде блокад не изменяется.

Б. Ускорение проведения импульсов

Ускорение проведения импульсов СА-узла к миокарду связано с врожденными дефектами проводящей системы сердца – наличием дополнительных путей проведения импульсов. По дополнительному пути импульсы приходят к желудочкам быстрее, чем по основному пути, не задерживаясь в АВ-соединении. При этом происходит преждевременная активация части миокарда желудочков. Остальная часть желудочков возбуждается поздним импульсом, проходящим через АВ-узел с задержкой.

Встречаются чаще других 3 дополнительные пути:

Первый путь – Паладина-Кента (основа синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, WPW-синдром) – представляет собой атипичную миокардиальную ткань, локализованную в зоне АВ-кольца

справа (в трикуспидальном кольце) или слева (в митральном кольце), проводящую импульсы из предсердия в желудочек.

Второй путь – Махейма – состоит из дополнительного пучка волокон проводящей системы, соединяющей верхнюю часть пучка Гиса с желудочками.

Третий путь – пучок Джеймса – представлен проводящей тканью, соединяющей предсердие с дистальной частью АВ-узла или пучком Гиса.

При ускоренном проведении импульса по дополнительным путям на ЭКГ происходит укорочение интервала PQ (меньше 0,12 с), расширение комплекса QRS и его деформирование так называемой положительной или отрицательной дельта-волной.

Следует отметить, что наличие двух путей проведения импульсов, функционирующих с разной скоростью, обуславливает возможность формирования тахикардии, экстрасистолии, мерцания и трепетания предсердий.

III. Аритмии, связанные с нарушением возбудимости и проводимости сердечной мышцы

Возбудимость – способность сердечной мышцы генерировать импульсы (потенциалы действия) под влиянием раздражений пороговой силы. Этим свойством обладают не только клетки-пейсмекеры, но и (в определенных условиях) рабочие кардиомиоциты.

Аритмии (тахиаритмии), возникающие в результате нарушения возбудимости и/или проводимости сердца, называются «активными», т. е. генерирующими импульсы с частотой, превышающий ритм СА-узла (в отличие от «пассивных», медленных замещающих ритмов). Аритмии, связанные с нарушением только возбудимости, возникают вследствие появления «нового», т. е. активного водителя ритма (эктопического – нетипично расположенного). Другой механизм развития аритмии заключается в сочетании нарушения возбудимости и проводимости сердца вследствие самоподдерживающейся рециркуляции импульса по замкнутому кругу (механизм «ре-энтри»).

К наиболее важным причинам данного вида аритмий относятся: болезни сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда и др.); нарушения электролитного баланса организма; общая и

местная (миокарда) гипоксия; интоксикации (алкоголь, курение и др.), травмы головного мозга и сердца, висцеро-висцеральные рефлексы с больных органов (холецистит, почечно-каменная болезнь и др.).

В патогенезе выделяют два основных механизма развития данных аритмий:

а) гетеротопного автоматизма, суть которого состоит в появлении эктопических очагов повышенной возбудимости;

б) механизма рециркуляции импульса (ре-энтри) – повторного входа возбуждения; этим термином обозначают явление, при котором импульс движется по замкнутому кругу (петле, кольцу), каждый раз возвращаясь к месту своего возникновения.

Механизм «ре-энтри» может наблюдаться на уровне крупных элементов проводящей системы – например при наличии дополнительных проводящих путей (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта – WPW-синдром) – макро «ре-энтри», либо отдельных клеток – микро «ре-энтри» (рис. 6.4).

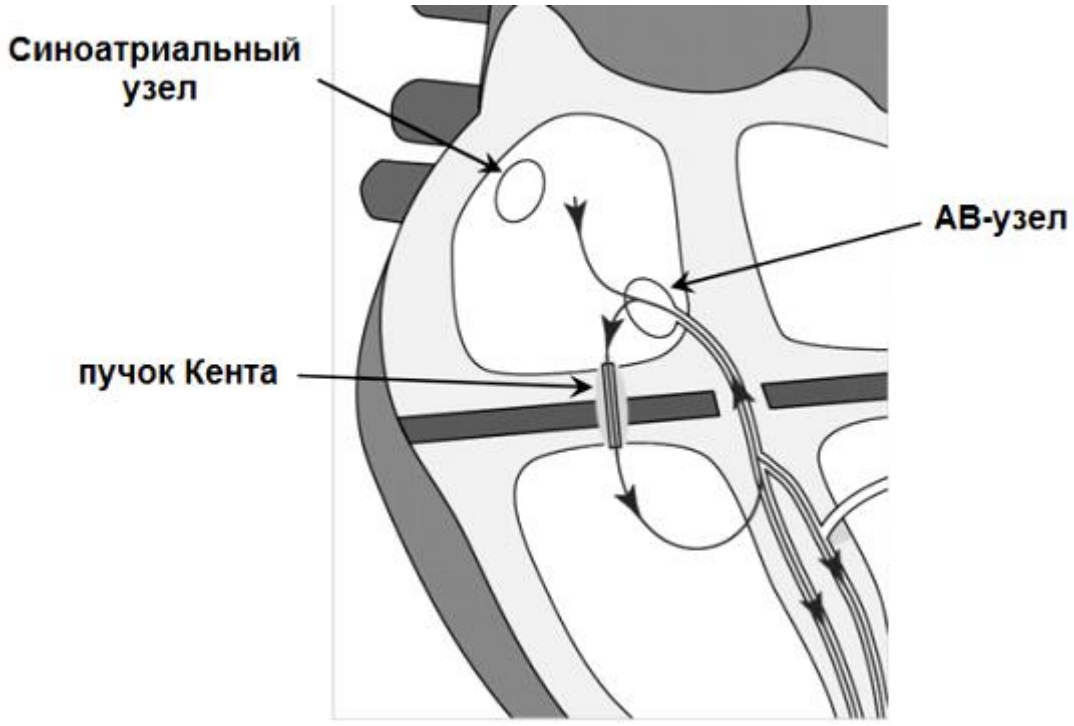


Рисунок 6.4. – Macro-re-entry – циркуляция импульсов между предсердиями и желудочками при функционировании пучка Кента (WPW-синдром)

Рисунок 6.5. – Схема формирования циркуляции возбуждения импульса на примере микро-ре-энтри

Длительная циркуляция импульсов по механизму «ре-энтри» лежит в основе формирования пароксизмальных тахикардий, трепетания и мерцания предсердий и желудочков.

Виды аритмий вследствие нарушения возбудимости и/или проводимости

А. Экстрасистола

Экстрасистола – внеочередной, преждевременный импульс, вызывающий сокращение всего сердца или его отделов. Единичные экстрасистолы обычно бессимптомны и не приводят к расстройствам кровообращения. Однако они нарушают правильность синусового ритма, поскольку возникают преждевременно, а после них отмечаются более или менее продолжительные, постэкстрасистолические. Если экстрасистолический очаг находится в одном из желудочков сердца, вызванное им возбуждение, двигаясь по проводящей системе сердца в ретроградном направлении, обычно достигает только атриовентрикулярного соединения и не проводится на предсердия. Очередной импульс СА-узла застает АВ-узел в состоянии рефрактерности, вызванной экстрасистолой. В связи с этим очередное сокращение желудочков

выпадает и возникает удлиненная по сравнению с основным ритмом диастолическая пауза, которую называют постэкстрасистолической, или компенсаторной. При желудочковых экстрасистолах сумма пре- и постэкстрасистолических интервалов обычно равна сумме двух нормальных сердечных циклов – такую компенсаторную паузу называют полной. Экстрасистолы, возникающие в предсердиях или в зоне предсердно-желудоч-кового соединения, в отличие от желудочковых экстрасистол распространяются ретроградно по предсердиям и «разряжают» синусно-предсердный узел. Следующий нормальный импульс генерируется в синусовом узле через время, равное интервалам между нормальными сердечными сокращениями. Вследствие этого компенсаторная пауза после предсердных и атриовентрикулярных экстрасистол короче, чем после желудочковых (неполная компенсаторная пауза). Единичные экстрасистолы обычно бессимптомны и не приводят к нарушениям гемодинамики. Наджелудочковые экстрасистолы (предсердные и атриовентрикулярные) характеризуются нормальным желудочковым комплексом на ЭКГ и неполной компенсаторной паузой.

Желудочковые экстрасистолы характеризуются уширенным и деформированным желудочковым комплексом на ЭКГ и полной компенсаторной паузой. Ощущаются такие экстрасистолы в виде перебоев, замираний сердца. Желудочковые (особенно групповые) экстрасистолы более опасны в сравнении с наджелудочковыми.

Пароксизмальная тахикардия – внезапно начинающийся и внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений правильного типа под влиянием импульсации, исходящий из эктопического очага или активации механизма «реэнтри». О пароксизме говорят, когда число импульсов больше 3-5, а их частота – 160-220 в минуту.

Различают наджелудочковые (суправентрикулярные) и желудочковые пароксизмальные тахикардии.

ЭКГ-признаки суправентрикулярной (наджелудочковой) пароксизмальной тахикардии – узкие комплексы QRS, правильный ритм (рис. 6.6).

Рисунок 6.6. – Наджелудочковая пароксизмальная тахикардия (ЧСС – 180 в минуту)

ЭКГ-признаки желудочковой пароксизмальной тахикардии (рис. 6.7):

– учащение ритма до 150-240 в минуту;

– отсутствие зубца Р перед комплексом QRS;

– деформация и уширение комплексов QRS, дискордантность зубца Т;

– равномерность интервалов R-R между собой.

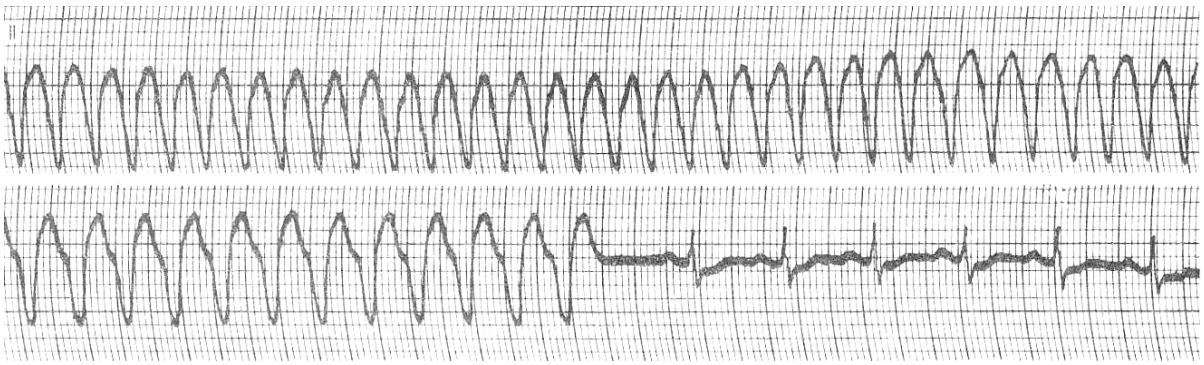


Рисунок 6.7. – Желудочковая пароксизмальная тахикардия. Зарегистрирован момент восстановления синусового ритма

При пароксизмальных тахикардиях происходит снижение сердечного выброса вследствие того, что диастола укорачивается и уменьшается наполнение полостей сердца кровью. Как правило, приступ пароксизмальной тахикардии сопровождается артериальной гипотензией, головокружением или потерей сознания, иногда – приступом стенокардии вследствие резкого снижения коронарного кровотока.

В. Трепетание и мерцание предсердий (фибрилляция предсердий)

Трепетание – очень частые, но регулярные сокращения предсердий (220-380 в минуту) и желудочков (160-300 в минуту). На ЭКГ при этом регистрируются (рис. 6.8):

– частые предсердные волны F в виде «зубцов пилы» между комплексами QRS;

– интервалы R-R чаще (но не всегда) равны между собой;

– желудочковые комплексы не деформированы.

Рисунок 6.8. – Трепетание предсердий

Мерцание – нерегулярная, беспорядочная электрическая активность предсердий или желудочков с частотой выше 400 в 1 минуту.

При трепетании предсердий чаще всего формируется цепь возбуждения по механизму «re-entry» в правом предсердии, т. е. ритм сердца с синусового сменяется на быстрый предсердный. Но при такой высокой частоте предсердной импульсации большая часть волн возбуждения застает АВ-узел в рефрактерном периоде, поэтому частота сокращения предсердий в 3-4 раза превышает частоту сокращений желудочков. Трепетание и мерцание предсердий чаще всего связывают с формированием множественных очагов «ре-энтри» (рис. 6.9).

Трепетание и мерцание желудочков. При трепетании желудочков происходит очень частое регулярное сокращение желудочков – с частотой 250-300 в минуту. На ЭКГ регистрируется правильная синусоидальная кривая (рис. 6.10).

При мерцании (рис. 6.11) в миокарде желудочков возникает множество мелких очагов возбуждения, генерирующих импульсы с частотой 300-400 в минуту. Ввиду несогласованности их

работы слитного сокращения желудочков не происходит. На ЭКГ регистрируется недифференцированная кривая (рис. 6.11).

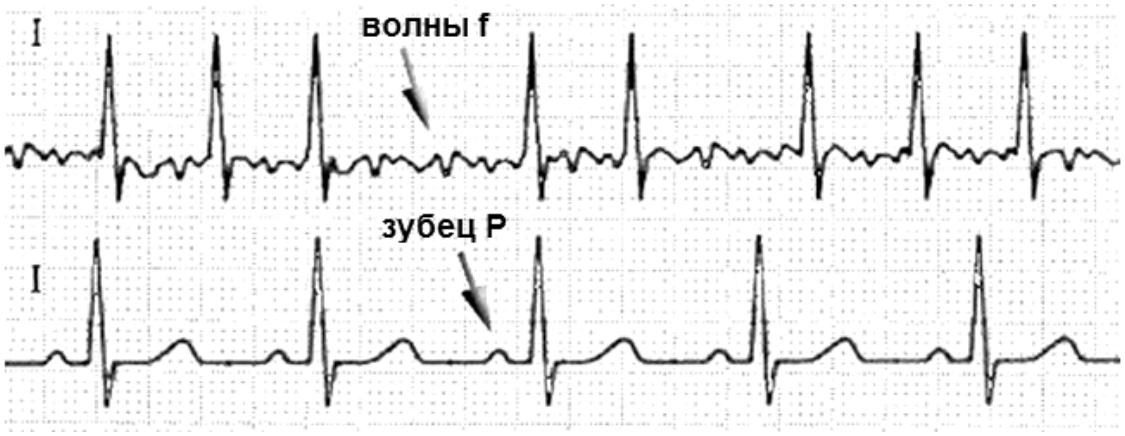


Рисунок 6.9. – Мерцание предсердий (мерцательная аритмия) – видны волны f, ниже нормальная ЭКГ после восстановления ритма (четко виден зубец P и отсутствуют волны f)

Рисунок 6.10. – Трепетание желудочков

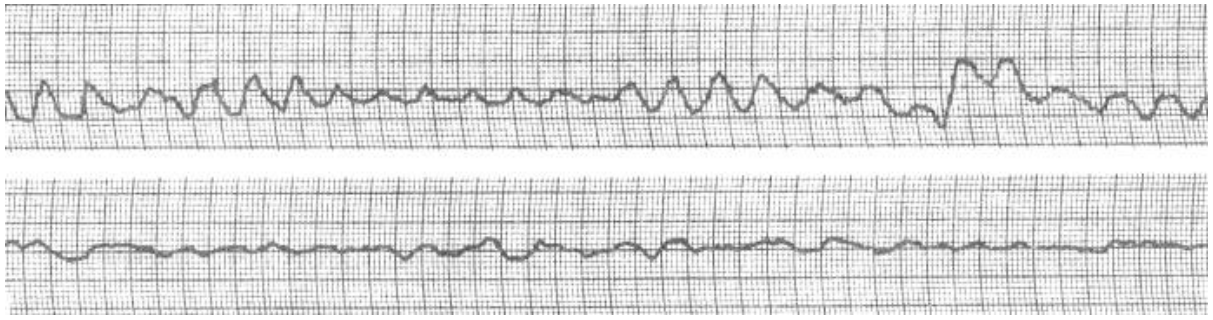


Рисунок 6.11. – Крупноволновое *(верхняя кривая)* **и мелковолновое** *(нижняя кривая)* **мерцание желудочков**

Трепетание и мерцание (фибрилляция) желудочков равнозначны остановке сердца – клинической смерти, поскольку отсутствуют слитные сокращения миокарда желудочков, вследствие чего изгнания крови из желудочков практически не происходит, артериальное давление резко падает, человек теряет сознание. Для восстановления нормальной деятельности сердца при фибрилляции желудочков проводится дефибрилляция сердца,

т. е. на сердце подается кратковременный элекрический импульс высокого напряжения (несколько киловольт) от дефибриллятора, синхронизирующий электрическую и сократительную активность миокарда.

IV. Сочетанные нарушения ритма сердца

К данному виду аритмии в частности относится неполная атриовентрикулярная диссоциация (диссоциация с интерференцией) – одновременная несогласованная работа двух центров автоматии: как правило, номотопного (синусового) и гетеротопного (чаще атриовентрикулярного). При этом предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга под влиянием двух разных источников возбуждения. Эта аритмия – результат нарушения автоматизма, проводимости и возбудимости.

Патология артериального давления. Артериальная гипертензия. Артериальная гипотензия. Легочная гипертензия

Артериальное давление

Артериальное давление (АД) – это давление крови на стенки артерий, один из жизненно-важных показателей организма. АД обычно измеряется на плечевой артерии с помощью метода Короткова. При использовании специальных методов можно измерить давление крови в других сосудах: артериолах, капиллярах, венах, в устье полых вен (центральное венозное давление) и полостях сердца (внутрисердечное).

При сокращении сердца артериальное давление повышается от наименьшего (диастолического) к наибольшему (систолическому). Систолическое давление определяется на высоте систолы и зависит от силы сокращения сердечной мышцы. Диастолическое давление определяется в конце диастолы, т. е. в момент наибольшего расслабления сердечной мышцы и отражает преимущественно сопротивление (тонус) периферических артерий и артериол.

К главным механизмам, создающим артериальное давление, относятся: работа сердца (скорость и сила сокращений миокарда),

тонус сосудов (степень сокращения гладких мышц артериол и артерий) и объем циркулирующей крови. Важную роль в поддержании артериального давления в диастолу играет эластичность аорты и крупных артерий.

Среднее артериальное давление (САД) представляет собой прямую функцию произведения минутного объема кровообращения (МОК) на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

САД = МОК×ОПСС

Исходя из уравнения, можно заключить, что непосредственными причинами повышения артериального давления могут быть увеличение МОК и (или) ОПСС.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) – это стойкое повышение уровня артериального давления выше установленной нормы. До недавнего времени общепринятым критерием АГ у взрослого населения считался уровень АД, равный 160/95 мм рт. ст. и выше, который предложен ВОЗ в 1962 г. В дальнейшем этот уровень был пересмотрен в сторону уменьшения и с 1993 г. составил 140/90 мм рт. ст. и выше. Однако американская коллегия кардиологов (ACC) и американская ассоциация по проблемам сердца (AHA) 11-15 ноября 2017 г. в г. Анахайме (Калифорния) предложили снизить пороговый уровень артериального давления до 130/80 и выше. Основанием для этого стали популяционные данные о значительном увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при повышении АД в пределах 130-160/80-95 мм рт. ст. Учитывая реальное количество людей в популяции с таким уровнем АД, следует отметить, что на эту группу приходится наибольшее количество сердечно-сосудистых осложнений АГ.

Артериальная гипертензия опасна сама по себе и к тому же может стать причиной ряда других, более серьезных болезней или патологических процессов, которые зачастую приводят к летальному исходу. По данным разных авторов, артериальная гипертензия (АГ) встречается у 15-25% взрослого населения.

Частота артериальной гипертензии увеличивается с возрастом и превышает 50% среди лиц старше 65 лет. При отсутствии лечения 50% пациентов с гипертензией умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) или же хронической сердечной недостаточности, а 30% – от инсульта. АГ – один из главных факторов риска развития атеросклероза, также она лежит в основе патогенеза многих других заболеваний. АГ может быть непосредственной причиной гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, а также деменции после множественных инфарктов, расслоения аорты и почечной недостаточности. Обычно гипертензия остается бессимптомной до поздних сроков ее развития, поскольку годами может не проявляться клинически.

По происхождению артериальная гипертензия делится на первичную (эссенциальную) и вторичную (симптоматическую). Причины эссенцаальной гипертензии (гипертонической болезни), на долю которой приходится 90-95% всех случаев гипертензии, окончательно не ясны. Понятие «эссенциальная гипертензия» было рекомендовано ВОЗ (1978 г.) для определения состояния, при котором наблюдается высокое артериальное давление без очевидной причины его возникновения, что отвечает распространенному в странах СНГ термину «гипертоническая болезнь». Понятие «вторичная гипертензия» принято ВОЗ в том же году для определения гипертензии, причину которой можно установить. Оно соответствует распространенному термину «симптоматическая гипертензия».

Этиопатогенез эссенциальной (первичной) артериальной гипертензии. Факторы, обуславливающие развитие первичной артериальной гипертензии, в большинстве случаев неизвестны. О ее причинах можно сказать, что это многофакторное заболевание, возникающее в результате сочетанного эффекта множественных генетических полиморфизмов (наследственных факторов) и воздействия факторов окружающей среды. В геноме человека полиморфизм генов в большинстве процентов случаев обусловлен однонуклеотидными заменами в молекуле ДНК – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism). Ведущую роль в развитии эссенциальной АГ отводят полиморфизму следующих генов: REN (ген ренина), ACE (ген ангиотензинпревращающего

фермента), AGT (ген ангиотензиногена), AGTR1 (ген рецептора 1 типа к ангиотензину II), AGTR2 (ген рецептора 2 типа к ангиотензину II), BKR2 (ген брадикининового рецептора 2 типа), ADRB1 (ген р1-адренорецептора), ADRB2 (ген р2-адренорецептора), MTHFR (ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы), NOS3 (ген NO-синтазы 3 типа). Продукты этих генов участвуют в регуляции артериального давления путем изменения активности адренергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой, гомоцистеиновой и брадикининовой систем. Таким образом, на сегодняшний день доказано, что в возникновении эссенциальной артериальной гипертензии генетический фактор (наследственная предрасположенность) можно считать основным.

Факторы риска и механизмы развития артериальной гипертензии. Таким образом, на сегодняшний день полной ясности в понимании этиологии эссенциальной гипертензии нет. В конечном итоге ее возникновение связывают с нарушением регуляции работы сердца, в первую очередь тонуса сосудов.

В развитии АГ важная роль отводится факторам риска, которые делятся на управляемые и неуправляемые.

Неуправляемые ФР: пол, возраст, наследственность.

Управляемые ФР:

- Дислипопротеинемия, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия.
- Курение, злоупотребление алкоголем.
- Избыточное потребление поваренной соли, животных жиров и углеводов.
- Гиподинамия.
- Избыточная масса тела.
- Нейропсихическое перенапряжение, эмоциональный стресс.

Факторы риска при их длительном воздействии в конечном итоге могут привести (прямо или косвенно) к активации сердечной деятельности и увеличению МОК, либо к повышению ОПСС, либо того и другого.

У большинства пациентов с эссенциальной АГ ведущим звеном патогенеза является прогрессирующий (от транзиторного до постоянного) повышенный уровень ОПСС. У меньшей части

пациентов всех возрастных групп эссенциальная АГ представляет собой следствие не имеющего биологического смысла возрастания МОК. Этапом предболезни в развития эссенциальной АГ у пациентов в возрасте до 30 лет считают отсутствие снижения ОПСС в ответ на физическую нагрузку.

Наиболее вероятный фактор, запускающий механизмы развития эссенциальной АГ, – психоэмоциональный стресс, который приводит к дисфункции автономной нервной системы, сопровождающейся чрезмерной активацией ее симпатического отдела и подавлением парасимпатического отдела.

Рисунок 6.12. – Негативные кардиоваскулярные эффекты активации СНС в патогенезе артериальной гипертензии

Примечание – СНС – симпатическая нервная система; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; инсулинорезистентность – снижение чувствительности тканей к инсулину; ремоделирование сосудистой стенки: у пациентов с эссенциальной гипертензией, как правило, по мере увеличения степени тяжести АГ наблюдается дилатация артерий эластического типа и гипертрофия стенки артерий эластического и мышечного типов

На гипертрофию артериальной стенки влияет целый ряд факторов, среди которых основная роль принадлежит воздействию на сосуды высокого АД, а также вазоконстрикции и действию гуморальным факторов, стимулирующих процессы клеточного роста и гипертрофии.

Механизмы, лежащие в основе симпатической гиперактивности на фоне хронического стресса, могут быть напрямую связаны с нарушением центрального контроля вегетативной нервной системы либо влиянием стресса на изменение образа жизни человека. Известно, что избыточная масса тела, гиподинамия, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гиперлептинемия – факторы, стимулирующие СНС.

Активация СНС способствует не только повышению АД, но и создает условия для ремоделирования сердца и сосудов, стимулируя рост гладкомышечных клеток и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Под действием СНС, запускаемой под влиянием психоэмоциального стресса, снижается почечный кровоток, в результате активируется высвобождение почками ренина и повышается активность ренин-ангиотензин-альдостерновой системы (рис. 6.13), что в конечном итоге приводит к повышению тонуса артериальных сосудов и росту ОПСС, задержке в организме натрия и воды, гиперволемии и в конечном итоге – к стойкому повышению АД. В свою очередь главный вазоконстриктор РААС – ангиотензин II – может оказывать стимулирующее действие на активность СНС.

Цепь событий, приводящих к активации РААС, реализуется следующим образом: клетки юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почки выделяют в кровь фермент ренин (продукт гена REN), который, воздействуя на ангиотензиноген (продукт гена AGT), превращает его в ангиотензин I. Этот пептид в свою очередь служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента (продукт гена ACE), конвертирующего ангиотензин I (AT-I) в ангиотензин II (AT-II). Ангиотензин II действует через ангиотензиновые рецепторы клеток и является одним из самых мощных вазоконстрикторов. Связываясь с ангиотензиновыми рецепторами (AT-I – продукт гена AGTR1; AT-II – продукт гена

AGTR2), ангиотензин II вызывает сужение сосудов, способствуя повышению артериального давления. Под действием ангиотензинпревращающего фермента (продукта гена ACE) увеличивается выработка альдостерона, который усиливает реабсорбцию ионов натрия в канальцах почек. Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент, опосредуя свое действие через брадикининовые рецепторы 2-го типа (продукт гена BKR_2), участвует в инактивации брадикинина и тормозит образование NO – мощного фактора вазодилатации.

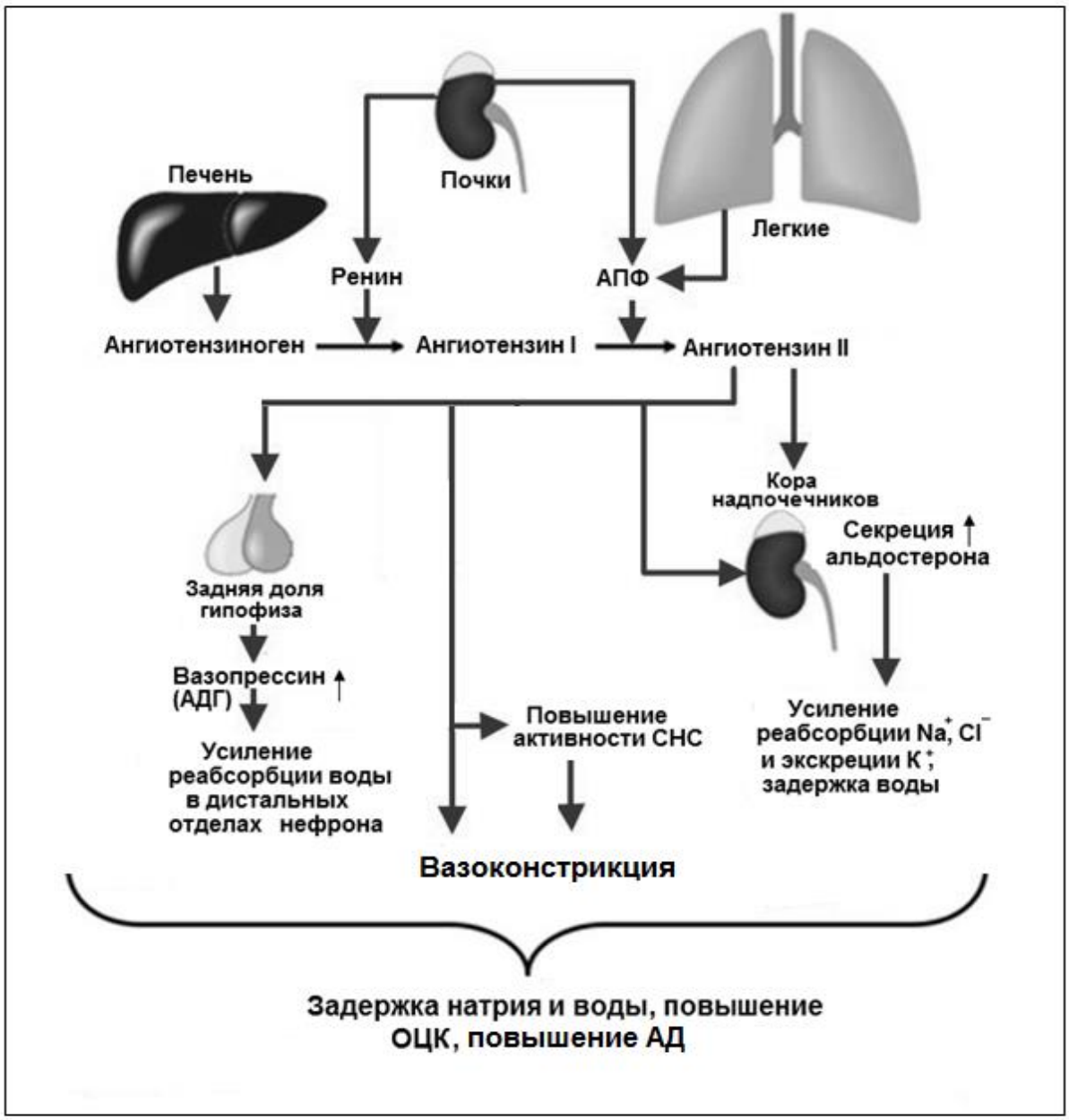


Рисунок 6.13. – Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии артериальной гипертензии

В норме ренин высвобождается в кровь под влиянием активации адренорецепторов на мембранах клеток юкста-гломерулярного аппарата (ЮГА), снижения давления в афферентных артериолах почечных клубочков, уменьшения содержания ионов хлора и натрия в клубочковом фильтрате и вазоактивного интестинального пептида. С другой стороны, предсердный натрийуретический пептид, оксид азота, эстрогены, повышенное потребление поваренной соли тормозят секрецию ренина. Разные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают разную физиологическую активность ангиотензина II.

В настоящее время в развитии АГ большое значение придается эндотелиальной дисфункции (ЭД). Эндотелий – важный нейроэндокринный орган (общая масса в организме человека около 2 кг), продуцирующий различные биологически активные вещества, в совокупности называемые эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами, которые поддерживают гомеостаз путем изменения сосудистого тонуса, транспорта веществ в клетки, защиты стенки сосудов, регуляции воспалительных и репаративных процессов в ответ на повреждение. Баланс между этими двумя группами веществ определяет сосудистый тонус и местный кровоток.

К вазодилататорам, продуцируемым эндотелием, относятся оксид азота (NO), простациклин (простагландин I_2), а также эндотелиальные гиперполяризующие факторы (сульфид водорода, пероксид водорода, монооксид углерода и другие). Самый мощный эндогенный вазодилататор – NO. Проникая из эндотелиальных клеток в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и связываясь с гуанилатциклазой, NO приводит к высвобождению циклического гуанозинмонофосфата и стимуляции протеинкиназы G, в результате чего снижается концентрация внутриклеточного кальция и происходит вазорелаксация. Кроме того, NO обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя синтез цитокинов и миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию тромбоцитов.

Среди основных эндотелиальных вазоконстрикторов можно выделить эндотелин-1 и ангиотензин II – самые мощные вазо-

констрикторы. Эффект ангиотензина II, опосредуемый через ангиотензиновые рецепторы 1 типа, проявляется не только выраженной вазоконстрикцией, но и усилением гипертрофии гладкомышечных клеток, стимуляцией секреции альдостерона и образования свободных радикалов, констрикцией эфферентных артериол клубочков и активацией СНС. Помимо сильного вазоконстрикторного действия, эндотелин-1 стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует фибринолиз, усиливает активность ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой системы.

Принято считать, что дисфункция эндотелия связана с нарушением баланса между эндогенными факторами сосудистой релаксации и констрикции, и с преобладанием последних. Претерпевая структурные и функциональные изменения, эндотелий теряет свою защитную и антитромботическую функцию, активирует процессы пролиферации и механизмы ремоделирования, превращаясь в проатеросклеротическую структуру. При нарушении нормального функционирования эндотелий также становится источником образования веществ, оказывающих неблагоприятное воздействие на сосудистую стенку, таких как эндотелин-1, тромбоксан-A_2, простагландин H_2 и свободные радикалы.

В качестве типичных причин, приводящих к формированию ЭД, рассматривают основные сердечно-сосудистые факторы риска, включающие наследственность, возраст, курение, гипер- и дислипидемию, сахарный диабет и АГ. Таким образом, ЭД сама по себе – фактор риска развития сахарного диабета, атеросклероза и АГ, таким образом являясь не только следствием данных заболеваний, но и возможным патогенетическим механизмом их возникновения и прогрессирования. Одна из важных причин развития ЭД – психоэмоциональный стресс (рис. 6.14).

Многочисленные исследования свидетельствуют о ключевой роли ЭД в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ. По мнению большинства ученых, ЭД зачастую предшествует развитию АГ, а также наблюдается у лиц с наследственной предрасположенностью по АГ. Известно, что уменьшение высвобождения NO – не единственный путь, с помощью

которого ЭД участвует в формировании АГ, также рассматривается повышенная деградация NO и активная локальная секреция эндотелина-1 и ангиотензина II. В последние годы большое внимание привлекается к проблеме окислительного стресса, который лежит в основе патологических процессов, сопровождающихся ЭД и характерных для АГ. Оксидативный стресс является результатом большого спектра факторов, среди которых можно выделить и саму АГ. Поэтому сложно разграничить, является ли ЭД причиной или следствием АГ, так как оба эти процесса взаимосвязаны и происходят одновременно, потенцируя друг друга.

Примечание – САС – симпатоадреналовая система; ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; СРБ – С-реактивный белок; ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ-1 – интерлейкин 1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЭД – эндотелиальная дисфункция

Рисунок 6.14. – Роль психоэмоционального стресса в развитии эндотелиальной дисфункции и АГ

Для АГ используется классификация, принятая ВОЗ (1962), в которой предусмотрено выделение стадий заболевания в зависимости от наличия и выраженности изменений в сердце и других органах-мишенях. Согласно этой классификации, по течению выделяют доброкачественную (медленно прогрессирующую) и злокачественную (быстропрогрессирующую) формы АГ. В основу классификации АГ американского национального комитета по АД (1993) положен уровень артериального давления, определяемый у пациента, не получающего гипотензивной терапии (табл. 6.2).

Таблица 6.2 – Виды артериального давления у взрослых людей в норме и при АГ

Категория	АД (мм рт. ст.)	
	систолическое	диастолическое
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120-129	80-84
Высокое нормальное	130-139	85-89
АГ		
I степень (мягкая АГ)	140-159	90-99
II степень (умеренная АГ)	160-179	100-109
III степень (тяжелая АГ)	≥180	≥110
Изолированная АГ	≥140	<90

В свою очередь доброкачественная форма по Г. Ф. Лангу и А. Л. Мясникову подразделяется на 3 стадии.

I стадия – нейрогенная, транзиторная АГ. АД повышается в некоторых ситуациях с последующей нормализацией, признаки поражения органов-мишеней отсутствуют. Это связано с периодическим усилением тонуса симпатической нервной системы, преобладанием эффектов гормонов и метаболитов с гипертензивным действием. Указанные факторы обуславливают развитие гиперволемии, спазма ГМК артериол, гиперфункцию

сердца (увеличение ударного и минутного выброса). На этой стадии происходит повторное, более или менее длительное повышение АД выше нормы, но признаки морфологических изменений внутренних органов отсутствуют.

II стадия – стабильная АГ. АД постоянно повышено, выявляется поражение хотя бы одного из органов-мишеней. Стабильно высокий уровень АД достигается за счет рефлексогенного, эндокринного и гемического механизмов.

Рефлексогенный (барорецепторный) механизм заключается в нарастающем уменьшении афферентной депрессорной импульсации от барорецепторов дуги аорты, синокаротидной и других зон к сосудодвигательному центру вследствие повышения жесткости сосудов эластического типа (фиброз, атеросклероз, возрастные изменения). Сосудодвигательный центр воспринимает ослабление интенсивности сигнала от барорецепторов как снижение уровня АД и корректирует его, усиливая прессорные влияния. Эндокринный фактор характеризуется гиперпродукцией и инкрецией в кровь БАВ (гормонов и метаболитов) с гипертензивным действием вследствие активации РААС. Гемический механизм заключается в развитии полицитемии (в основном за счет эритроцитоза) и повышенной вязкости крови (в связи с полицитемией и диспротеинемией), как ответ на гипоксию почек и других органов.

III стадия – стадия органных изменений. Развитие полиорганной недостаточности с симптомами снижения кровообращения в органах мишенях склеротического генеза: развитие ИБС и ИМ, острое расстройство мозгового кровообращения, ретинопатия с тяжелыми нарушениями зрения, нефросклероз и почечная недостаточность.

В зависимости от уровня АД различают 3 степени тяжести артериальной гипертензии:

I степень гипертензии: (СД) 140-159/90-99 (ДД);

II степень гипертензии: (СД) 160-179/100-109 (ДД);

III степень гипертензии: (СД) 180 и выше/110 и выше (ДД) (СД – систолическое артериальное давление, ДД – диастолическое артериальное давление).

Вторичные (симптоматические) АГ. Вторичная артериальная гипертензия – это повышение артериального давления, которое является симптомом другого заболевания. На долю симптоматических АГ приходится в среднем 5-10% случаев.

К данного рода АГ относятся:

1. Почечные:

– ренопаренхиматозные – вследствие поражения паренхимы почек (при гломерулонефрите, пиелонефрите, поликистозе почек, диабетической нефропатии, гидронефрозе, и др.); при данной патологии снижается масса паренхимы почек, вырабатывающей вазодилататоры (простагландины, кинины) и активируется РААС;

– вазоренальные (почечно-ишемические): вследствие снижения почечного кровотока (атеросклероз, тромбоз почечных артерий и др.); механизм развития заключается в активации РААС;

– ренопривные (от лат «ren» – почка, «privo» – лишать): при удалении двух почек.

2. Эндокринные (развиваются в результате гипертензивного действия ряда гормонов): альдостерона – при синдроме Конна, глюкокортикоидов – при синдроме/болезни Иценко-Кушинга, катехоламинов – при феохромоцитоме и вненадпочечниковой хромаффиноме, тироксина – при гипертиреозе, соматотропина – при акромегалии.

3. Нейрогенные (характеризуются либо повышением гипертензивных нейрогенных влияний, либо ослаблением гипотензивных нейрогенных эффектов, либо (чаще) сочетанием того и другого). Развиваются при повышении внутричерепного давления, опухолях мозга, энцефалитах, синдроме апноэ, отравлении свинцом, синдроме Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия).

4. Гемодинамические (при поражении сердца и крупных сосудов): при коарктации аорты и ее основных ветвей, болезни Такаясу (неспецифический аортоартериит), атеросклерозе аорты, недостаточности аортального клапана, открытом артериальном протоке, артериовенозных фистулах, полной АВ-блокаде.

5. Лекарственные и другие экзогенные средства: при применении пероральных контрацептивов, адреномиметиков, глюко-

кортикоидов, антидепрессантов, симпатомиметиков, алкалоидов спорыньи, нестероидных противовоспалительных средств, циклоспорина, эритропоэтина, алкоголя, кокаина, пищевых продуктов с тирамином в сочетании с ингибиторами моноаминооксидазы.

В патогенезе имеет значение вазоконстрикция из-за стимуляции САС или прямого действия на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов; повышение вязкости крови; стимуляция РААС; задержка Na^+, взаимодействие с центральными регуляторными механизмами.

Поражение органов-мишеней при АГ. В числе последствий длительного повышения АД – поражение внутренних органов-мишеней: сердца, почек, сосудов, головного мозга.

Поражение сердца: формирование «гипертонического сердца», развитие стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной недостаточности.

Гипертоническое сердце – это комплекс анатомических, биохимических и функциональных изменений, возникающих в миокарде в процессе течения АГ от начала заболевания и до финальной стадии, приводящих в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности. Проявляется гипертрофией левого желудочка с последующим развитием диффузного кардиосклероза, нарушением сердечного ритма, атеросклерозом коронарных артерий.

Механизм: хроническая изометрическая гиперфункция миокарда левого желудочка вызывает активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, что в конечном итоге ведет к увеличению мышечной массы левого желудочка, уменьшению объема желудочка, ишемии, последующим дистрофическим процессам в миокарде с развитием кардиосклероза, что приводит к повышению жесткости миокарда, снижению сердечного выброса и недостаточности сердца.

Поражение почек: формирование «гипертонической нефропатии» или «первично сморщенной почки».

Характеризуется микроальбуминурией, протеинурией, хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Механизм: включение механизма ауторегуляции ведет к повышению тонуса афферентных артериол, что со временем

приводит к развитию артериолосклероза, ишемии почек, атрофии сосудистых петель и деструкции мальпигиевых клубочков, сморщиванию почки (нефросклерозу) и ХПН.

Поражение сетчатки глаз: вначале АГ отмечается спазм артериол и артерий, по мере ее прогрессирования в сосудах сетчатки развиваются процессы ремоделирования, ишемия, что приводит к отечности и ее помутнению, кровоизлияниям, очагам экссудации (ретинопатия) и нейроретинопатия (отек соска зрительного нерва, дегенеративные изменения), что в конечном итоге приводит к прогрессирующей потере зрения.

Поражение сосудов головного мозга: характеризуется структурными (пролиферация, утолщение интима-медийного слоя, активация атеросклероза, тромбоза) и функциональными (нарушение ауторегуляции) расстройствами, приводящими к прогрессирующему ослаблению мозгового кровотока и цереброваскулярным осложнениям, что может привести к острому ишемическому или геморрагическому инсульту, транзиторным ишемическим атакам, хронической гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии.

Гипертензии малого круга кровообращения

Лёгочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

Диагностическим критерием лёгочной гипертензии (ЛГ) является повышение среднего давления в лёгочной артерии ($ДЛА_{ср.}$) $\geq$25 мм рт. ст. в покое (по результатам манометрии, полученным во время катетеризации правых отделов сердца). В норме ДЛАср. в покое составляет в среднем 14±3 мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст. При ДЛАср. в пределах 21-24 мм рт. ст. – требует периодического контроля в группах риска: при системных заболеваниях соединительной ткани, у родственников болеющих с наследуемой лёгочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и т. д.

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием повышенного давления в артериальных (прекапиллярных) сосудах лёгких при отсутствии других причин повышения ДЛАср., таких как заболевания лёгких, хронической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и т. д.

Этиология и патогенез. В патогенезе ЛГ выделяется четыре патофизиологических феномена:

1. Вазоконстрикция.
2. Редукция лёгочного сосудистого русла.
3. Гипоксическая вазоконстрикция, уменьшение площади лёгочного капиллярного русла.
4. Облитерация лёгочных сосудов (тромбоз in situ, пролиферация гладкомышечных клеток).
5. Смешанного или неустановленного генеза.

Группа 1. Вазоконстрикторная ЛАГ. В патогенезе играют роль генетические, молекулярные и гормональные нарушения. В качестве интегрального патогенетического фактора рассматривается дисфункция эндотелия лёгочных сосудов. Независимо от вида инициирующего стимула возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки лёгочных сосудов, а также тромбоз in situ. Процессы вазоконстрикции связаны с дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках. При исследовании вазоактивных медиаторов показана повышенная продукция тромбоксана и мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения с митогенными свойствами – эндотелина-1, дефицит вазодилататоров простациклина и оксида азота (NO). Ремоделирование лёгочных сосудов – результат пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов. В адвентиции отмечается повышенная выработка компонентов внеклеточного матрикса – коллагена, эластина, фибронектина и тенасцина. У пациентов с ЛАГ обнаруживаются тромботические изменения в дистальных лёгочных артериях и артериолах, а также лёгочных артериях эластического типа.

У большинства пациентов с ЛАГ с семейным анамнезом (ЛАГ с наследственным предрасположением) и у ряда пациентов

со спорадическими случаями (идиопатическая ЛГ (ИЛГ) выявляется связь с мутациями гена, кодирующего II тип рецептора к белку костного морфогенеза BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2, ген которого расположен во 2-й хромосоме). Данный белок участвует в контроле пролиферации сосудистых клеток. Характерно аутосомно-доминантное наследование с низкой пенетрацией, когда лишь в 20% случаев мутации приводят к манифестации заболевания. Гетерозиготные мутации BMPR2 выявляются у 75% пациентов с семейными формами ЛАГ и до 25% – спорадические случаи. Низкая пенетрация указывает на то, что для развития заболевания необходимо дополнительное действие других факторов. Описаны полиморфизмы генов, кодирующих NO-синтазу, синтеза переносчиков серотонина, а также другие стимулы, ответственные за контроль роста лёгочных сосудистых клеток. У пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Ослера-Вебера-Рандю) описаны мутации генов рецепторов фактора некроза опухоли, активин-подобной киназы 1, эндотелина. При секвенировании экзона определены редкие гетерозиготные мутации в генах, кодирующих такие белки, как кавеолин 1 (CAV1) и элемент 3 подсемейства калиевого канала (KCNK3).

Группа 2. Редукция легочного сосудистого русла (ЛГ вследствие недостаточности левых отделов сердца). Механизмы, ответственные за повышение ДЛАср. при ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца или клапанного аппарата левых отделов сердца многочисленны и включают прежде всего пассивную обратную передачу повышенного давления (посткапиллярная ЛГ). Повышение лёгочного сосудистого сопротивления обусловлено увеличением вазомоторного тонуса лёгочной артерии и/или фиксированным структурным ремоделированием лёгочных артерий. Патофизиологические механизмы развития ЛГ включают сосудосуживающие рефлексы вследствие активации рецепторов растяжения, локализованных в левом предсердии и лёгочных венах (рефлекс Китаева), дисфункцию эндотелия лёгочных артерий, которая может способствовать вазоконстрикции и пролиферации сосудистых клеток.

Основные механизмы развития ЛАГ при врожденных пороках сердца (ВПС): увеличение кровотока и давления в лёгочных артериях (повреждение эндотелия, эндотелиальная дисфункция, запуск каскада биохимических реакций и ремоделирование лёгочных сосудов); высокое напряжение кислорода в лёгочных артериях (повреждение эндотелия); полицитемия с повышением вязкости крови (лёгочные микроэмболии), а также повышение давления в лёгочных венах (посткапиллярная ЛГ). Механизмы развития ЛАГ при пре- и посттрикуспидальных дефектах различаются. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах (дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный проток (ОАП) и дефект аорто-лёгочной перегородки), высокая ЛАГ существует с рождения и вызвана массивным артериовенозным сбросом крови. Патологическое воздействие на лёгочные сосуды оказывают как лёгочная гиперволемия, так и прямая передача давления из левых камер сердца. Некоторые пациенты с некорригированными нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами доживают до взрослого возраста. При этом, как правило, у них имеются тяжелые необратимые изменения лёгочных сосудов.

При претрикуспидальных дефектах (дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) патологическое воздействие на лёгочные сосуды оказывает исключительно гиперволемия, в то время как фактор прямой передачи высокого давления из левых камер сердца отсутствует. ЛАГ часто развивается позднее, нередко на третьем-четвертом десятилетии жизни, однако прогрессирование ЛАГ происходит соответственно усугублению лёгочно-сосудистой болезни.

Группа 3. ЛГ, ассоциированная с патологией лёгких и/или гипоксемией. Основная причина ЛГ при респираторных заболеваниях – артериальная гипоксемия. Альвеолярная гипоксия вызывает лёгочную вазоконстрикцию (рефлекс Эйлера-Лильестранда). В последние годы значительная роль при ЛГ разного генеза отводится дисфункции эндотелия лёгочных сосудов. Дисфункция эндотелия лёгочных сосудов может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением. К другим структурным факторам, ведущим к развитию ЛГ при

респираторных заболеваниях, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы лёгких, что характерно для эмфиземы и фиброза.

Группа 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ. Основой патобиологических процессов при ХТЭЛГ является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции лёгочных артерий. ТЭЛА или тромбозы in situ могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов. При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, антифосфолипидные антитела – у 20%. У 39% пациентов ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII. Нарушения фибринолиза не характерны. Обструктивные поражения в дистальных лёгочных артериях могут быть связаны с такими факторами, как напряжение сдвига, повышенное давление, процессы воспаления, высвобождение цитокинов и медиаторов, способствующих клеточной пролиферации. Обструкция лёгочных сосудов при ХТЭЛГ может быть не только эмболами, но и опухолями, инородными телами и др.

Группа 5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза: часто патофизиологические особенности остаются неустановленными или выявляются множественные механизмы.

Таким образом, дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия – антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими – способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в лёгочном микроциркуляторном русле. Развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в лёгочных сосудах приводит к повышению ЛСС, перегрузке и декомпенсации правого желудочка (ПЖ). Функция последнего определяет функциональную способность и прогноз пациентов с ЛГ. Не ясно, почему у некоторых пациентов с ЛГ ПЖ способен

длительно сохранять компенсацию, в то время как у других быстро развивается его декомпенсация, которая проявляется как истончение стенки, дилатация полости, уменьшение фракции выброса. ПЖ новорожденного лучше адаптируется к повышенному ЛСС, что может объяснить лучшую выживаемость при ЛАГ вследствие врожденных пороков сердца.

Артериальные гипотензии

Артериальной гипотензией называют состояния, при котором САД ниже 90 мм рт. ст. или АД ниже 100/60 мм рт. ст. у мужчин и 95/60 мм рт. ст. у женщин. Гипотензия может наблюдаться при уменьшении сердечного выброса или при понижении общего периферического сосудистого сопротивления, либо при сочетании обоих факторов. В конечном итоге гипотензия – следствие недостаточности прессорных механизмов, обеспечивающих поддержание нормального уровня АД.

Гипотензии делятся на физиологические и патологические. Физиологическими считаются гипотензии, не вызывающие расстройств гемодинамики и не проявляющиеся клинически. Они являются следствием преобладания депрессорных механизмов регуляции АД над прессорными. К ним относятся: гипотензия как индивидуальный вариант нормы, гипотензия у тренированных (спортсменов), гипотензия адаптивная (компенсированная) (у жителей высокогорья, тропиков).

Патологические гипотензии в свою очередь делятся на острые и хронические.

К острым гипотензиям относятся:

• *Коллапс* – острая недостаточность кровообращения, возникающая вследствие острого угнетения насосной функции сердца, быстрого снижения сосудистого тонуса и/или уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК). Проявляется резким снижением артериального и венозного давления, гипоксией головного мозга и угнетением жизненно важных функций организма.

• *Продолжительное снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст.*, сопровождающееся анурией, симптомами нарушения периферического кровообращения и сознания при шоковых состояниях.

• *Значительное снижение АД* может наблюдаться при передозировке гипотензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии.

К хроническим гипотензиям относятся следующие.

Первичная (эссенциальная гипотензия, гипотоническая болезнь), проявление которой – стойкое снижение артериального давления. Она понижает работоспособность, сопровождается иногда динамическими нарушениями мозгового кровообращения, осложняет течение беременности и родов, предрасполагает к развитию тромбоэмболических осложнений.

В основе патогенеза эссенциальной гипотензии лежат функциональные нарушения многих звеньев нейрогуморального аппарата регуляции кровообращения. Характерно преобладание тормозных процессов в коре головного мозга, повышение активности холинергической системы, снижение чувствительности адренергических рецепторов сосудов. Иногда наблюдают снижение (относительной) глюкокортикоидной активности, тенденцию к гиперкалиемии с гипонатриемией.

Симптомы хронической артериальной гипотензии: слабость («ватные ноги»), усталость, головные боли, снижение памяти, нарушение концентрации внимания. Иногда развиваются депрессии, что приводит к снижению качества жизни человека. У беременных артериальная гипотензия – фактор риска нарушения течения беременности. Существует связь между гипотензией, высоким риском развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Симптоматические артериальные гипотензии:

1. *Нейрогенные:* гипотензии центрального и периферического генеза, которые являются результатом либо функциональных расстройств высшей нервной деятельности (ВНД), либо органического поражения мозговых и периферических нервных структур, участвующих в регуляции АД.

Причины: травмы головного мозга (сотрясение, ушиб головного мозга), нарушения мозгового кровообращения (ишемия, венозная гиперемия), дегенеративные изменения в веществе головного мозга (дегенерация нейронов экстрапирамидной системы, базальных ядер мозга, заднего ядра блуждающего нерва),

нарушение выделения в кровь катехоламинов при физической нагрузке, переход из горизонтального положения тела в вертикальное (ортостатические коллапсы и обмороки), синдром Шая-Дрегера.

Патогенез: снижение влияния симпатоадреналовой системы на сердце и сосуды, относительное или абсолютное преобладание влияния парасимпатической нервной системы на сердце и сосуды, снижение тонуса стенок артериол, снижение ОПСС, сердечного выброса крови с развитием гипотензии.

2. *Рефлекторные (рефлексогенные, проводниковые) артериальные гипотензии.* Причины: нарушение проведения импульсов от нервного центра к стенкам сосудов и сердцу при нейросифилисе, боковом амиотрофическом склерозе, сирингомиелии, периферических невропатиях разного генеза (диабетических, инфекционных, нейротоскических). Патогенез: значительное уменьшение или прекращение притока тонических импульсов по симпатическим нервам к сердцу и сосудам (артериям и артериолам), что приводит к снижению АД вследствие падения ОПСС и сократительной функции миокарда.

3. *Эндокринные артериальные гипотензии* – следствие гипофункции надпочечников, гипофиза, щитовидной железы.

Рисунок 6.15. – Общие звенья патогенеза эндокринных артериальных гипотензий

4. Метаболические артериальные гипотензии. Могут быть вызваны повышенным разрушением веществ с гипертензивным действием (например, эндотелина, PG F, тромбоксана A_2, ангиотензина II и др.), что сопровождается падением тонуса гладких мышц артериол, снижением сократительной способности миокарда и снижением АД. Встречаются редко.

5. «Перераспределительные» артериальные гипотензии. К ним относятся:

– постпрандиальная артериальная гипотензия (может развиваться у лиц пожилого и старческого возраста после еды в результате перераспределения кровотока в сосуды органов брюшной полости). Может быть фактором риска коронарных нарушений, мозгового инсульта и общей смертности. Известны случаи, когда у пациентов со значительным снижением артериального давления после приема пищи развивались обморок, транзиторная ишемическая атака или стенокардия;

– ортостатическая артериальная гипотензия (развивается при резком переходе из горизонтального положения тела в вертикальное). Может сопровождаться нарушением мозгового кровотока и потерей сознания.

Глава 7

ПАТОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Внешнее дыхание – совокупность процессов, обеспечивающих газообмен между окружающей средой и кровью. Аппарат внешнего дыхания включает дыхательный центр, нервы, его иннервирующие, дыхательную мускулатуру, костно-хрящевой каркас, дыхательные пути, ткань лёгких.

Внешнее дыхание поддерживает постоянный газовый состав артериальной крови: pH=7,35-7,45; pO_2=70-100 мм рт. ст.; pCO_2=36-44 мм рт. ст. Это достигается благодаря процессам, происходящим в лёгких: альвеолярной вентиляции, диффузии газов, перфузии и оптимальному их соотношению.

Альвеолярная вентиляция – газообмен между альвеолами и окружающей средой. Альвеолярная вентиляция осуществляется благодаря периодической активности дыхательного центра, центробежные импульсы которого активизируют дыхательную мускулатуру, способствующую увеличению объема грудной клетки, что обеспечивает обновление воздуха в альвеолах.

Диффузия газов – процесс перехода кислорода из альвеол в кровь и углекислого газа из крови в альвеолы. Диффузия газов зависит от диффузионной поверхности лёгких; от преодоления кислородом слоя жидкости на поверхности альвеолярных клеток, альвеолокапиллярного барьера (стенка альвеолы, интерстициальное пространство лёгких, стенка капилляра), слоя плазмы крови и мембраны эритроцита; градиента давления кислорода и углекислого газа в альвеолах и крови капилляров.

Перфузия – протекание соответствующего количества крови через лёгочные капилляры. Кровь, выбрасываемая правым желудочком, поступает в лёгкие, где в лёгочных капиллярах происходит газообмен между венозной кровью и альвеолярным воздухом. Далее оксигенированная кровь по лёгочным венам поступает в правое предсердие. Для поддержания постоянного газового состава артериальной крови в хорошо вентилируемы-

емых отделах лёгких необходим соответствующий уровень перфузии. Соотношение альвеолярной вентиляции и перфузии в лёгких выражается **вентиляционно-перфузионным коэффициентом**:

ВПК = МОАВ/МОК,

где МОАВ – минутный объем альвеолярной вентиляции;
МОК – минутный объем крови.

Показатель в норме равен 0,8-1,0.

Дыхательная недостаточность – синдром, при котором аппарат внешнего дыхания не обеспечивает нормальный газовый состав артериальной крови или он достигается за счет компенсаторных механизмов: pH≤7,35-7,45; paO_2<70 мм рт. ст.; $paCO_2$>44 мм рт. ст. Вследствие повышения парциального давления углекислого газа в артериальной крови ***(гиперкапния)*** развивается ***газовый ацидоз*** и затем – ***метаболический ацидоз*** из-за развивающейся дыхательной гипоксии вследствие снижения парциального давления кислорода в артериальной крови ***(гипоксемия)***.

Дыхательная недостаточность обусловлена нарушением процессов альвеолярной вентиляции, диффузии газов, перфузии и соотношения этих процессов.

Нарушение альвеолярной вентиляции

Различают альвеолярную гипер- и гиповентиляцию.

Причинами *альвеолярной гипервентиляции* могут быть гипертермия, стресс, недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе, кровоизлияния, ишемия, опухоли, ушибы головного мозга и др.

Альвеолярная гиповентиляция может быть вызвана:

– угнетением дыхательного центра (травмы, опухоли, гематомы, воспаление, отравление барбитуратами, опиатами и др.);

– поражением мотонейронов (опухоли и травмы шейного отдела спинного мозга, полиомиелит); нарушениями диафрагмального и межреберных нервов;

– блокированием нервно-мышечной передачи (миастения, миорелаксанты, ингибиторы холинэстеразы, ботулизм и др.);

– нарушение работы дыхательной мускулатуры (миозит, дистрофия, разрыв диафрагмы);

– повреждением ребер;

– ***обструкцией*** дыхательных путей – снижением проходимости дыхательных путей;

– ***рестрикцией*** ткани лёгких – ограничением растяжимости лёгких.

Обструктивный тип альвеолярной вентиляции. Обструктивный тип нарушения альвеолярной вентиляции связан с нарушением проходимости воздуха по дыхательным путям (от лат. obstructio – препятствие). Выделяют обструкцию верхних и нижних дыхательных путей.

Причинами *обструкции верхних дыхательных путей* могут стать инородные предметы, западение языка, отек верхних дыхательных путей (отек Квинке), ларингоспазм (дифтерия, неврозы), сдавление извне (инфильтрирующие опухоли, заглоточные абсцессы). При обструкции верхних дыхательных путей затруднен как вдох, так и выдох (одышка носит смешанный характер).

К заболеваниям, в основе которых лежит *обструкция нижних дыхательных путей,* относятся обструктивный бронхит, бронхиальная астма, эмфизема лёгких. При обструктивном бронхите и бронхиальной астме основные причины обструкции следующие:

– скопление мокроты и увеличение ее вязкости;

– отек слизистой бронхов;

– спазм бронхов и бронхиол.

При эмфиземе лёгких происходит динамическое сдавление бронхов при повышении внутрилёгочного давления на выдохе (экспираторный коллапс при эмфиземе).

Обструкция нижних дыхательных путей проявляется усилением работы дыхательных мышц, особенно во время выдоха, экспираторной одышкой, снижением частоты дыхания, компенсаторным увеличением глубины дыхания (дыхание редкое и глубокое).

Рестриктивный тип альвеолярной вентиляции. Рестриктивный тип нарушения альвеолярной вентиляции вызван ограничением растяжимости лёгких (от лат. restrictio – ограничение).

Рестрикция развивается вследствие лёгочных и внелёгочных причин.

К *лёгочным причинам* относятся диффузные фиброзы (туберкулёз, пневмокониоз), отек лёгких, пневмонии, очаговые изменения в лёгких (опухоли, кисты, ателектазы), недостаточность сурфактанта. К дефициту сурфактанта может привести нарушение его образования при гипоксии, респираторном дистресс-синдроме новорожденных, ацидозе, пневмонии, нарушении кровоснабжения, аспирации рвотных масс. Недостаток сурфактанта приводит к снижению поверхностного натяжения альвеол и ателектазу (спадение лёгочной ткани).

К *внелёгочным причинам* рестриктивного типа нарушений альвеолярной вентиляции относятся компрессионный ателектаз (плевриты, пневмоторакс, увеличение сердца), изменения грудной клетки и дыхательной мускулатуры (деформация грудной клетки, поражения диафрагмы, миозиты), изменения органов брюшной полости (увеличение печени, ожирение, воспалительные заболевания органов брюшной полости).

Уменьшение растяжимости лёгких увеличивает работу мышц, необходимую для расправления лёгких. Вдох затрудняется, развивается инспираторная одышка. Рестриктивный тип нарушения альвеолярной вентиляции проявляется снижением глубины дыхания, компенсаторным увеличением частоты дыхания (дыхание частое и поверхностное).

Нарушение диффузии газов

Нарушение диффузии газов в лёгких происходит при возрастании количества жидкости в альвеолах (экссудат, транссудат, слизь), утолщении стенки альвеол (фиброз, саркоидоз), утолщении стенки капиллярных сосудов (васкулит), интерстициального отека (сердечная недостаточность), уменьшении площади мембран, через которые диффундируют газы (резекция доли лёгкого, абсцесс, ателектаз), при уменьшении количества капилляров (эмфизема).

Диффузия углекислого газа в 20-25 раз происходит быстрее, чем кислорода, поэтому при дыхательной недостаточности, в основе которой лежит нарушение диффузии газов, развивается гипоксемия, как правило, без гиперкапнии.

Нарушение перфузии

Причинами нарушения перфузии в лёгких могут быть лёгочная гипертензия и лёгочная гипотензия.

Лёгочная гипертензия – синдром, для которого характерно повышение систолического давления в лёгочной артерии >30 мм рт. ст., диастолического – >12 мм рт. ст., их среднее – >25 мм рт. ст. Лёгочная гипертензия развивается вследствие спазма артериол, сдавления артериол (опухолью, лимфоузлами, повышенным давлением воздуха при кашле), обтурации микрососудов (тромбами, эмболами), нарушения оттока крови из сосудов в левое предсердие и скопления ее избытка в сосудах лёгких (стеноз отверстия митрального клапана, сдавление лёгочных вен, недостаточность сократительной функции левого желудочка).

Последствиями лёгочной гипертензии являются правожелудочковая недостаточность *(«лёгочное сердце»)*, проявляющаяся застоем крови в венах и отеками в органах большого круга кровообращения, асцитом. Остро развивающая печёночная гемодинамика приволит к развитию отёка лёгкого, хроническая – к сердечной «астме».

Причины лёгочной гипотензии: пороки сердца с шунтированием крови справа налево (тетрада Фалло), недостаточность клапанов лёгочной артерии, гиповолемия, системная артериальная гипотензия.

Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения

Нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения могут возникать вследствие гипоперфузии лёгких: обтурация, сдавление, спазм ветвей лёгочной артерии, шунтирование крови (минуя альвеолы) – ↑ВПК; или гиповентиляции лёгких: обструкция дыхательных путей, нарушение растяжимости лёгких, нарушение регуляции внешнего дыхания – ↓ВПК.

Одышка

Одышка (диспное) – тягостное неприятное ощущение нехватки воздуха, ощущение затруднения дыхания на фоне возникающей в связи с этим необходимости усилить вдох или выдох.

Одышка бывает *инспираторная* (укорочение фазы вдоха) отмечается при рестриктивных нарушениях альвеолярной вентиляции; *экспираторная* (удлинение фазы выдоха) – при обструкции нижних дыхательных путей; *смешанная* (затруднение фаз вдоха и выдоха) – при обструкции верхних дыхательных путей.

Патологические типы дыхания

К патологическим типам дыхания относятся периодические типы дыхания, апнейстическое дыхание, гаспинг-дыхание, дыхание Куссмауля.

Периодическим дыханием называется такое нарушение ритма дыхания, при котором дыхания чередуются с периодами апное. К периодическим типам дыхания относятся дыхание Чейн-Стокса и дыхание Биота.

Дыхание Чейн-Стокса – нарастание и угасание дыхательных движений чередуется с периодами апноэ (рис. 7.1). Его причины – гипоксия головного мозга, заболевания головного мозга и оболочек, уремия, газовый алкалоз. Механизмом развития является снижение чувствительности дыхательного центра к CO_2.

Дыхание Чейн-Стокса

Дыхание Биота

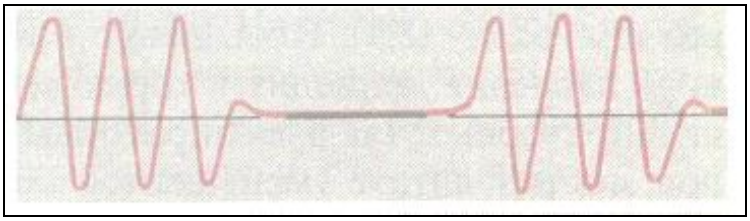


Рисунок 7.1. – Периодические типы дыхания

При **дыхании Биота** паузы чередуются с дыхательными движениями одинаковой глубины и частоты. Его причинами являются травмы, инсульты, опухоли головного мозга, менингиты, энцефалиты, глубокая гипоксия продолговатого мозга.

Апнейстическое дыхание – судорожный, непрекращающийся вдох, изредка прерывающийся короткими выдохами

(рис. 7.2). Его причины – инфаркт моста, остро выраженная гипоксия, отравление барбитуратами. Апнейстическое дыхание обусловлено постоянной инспираторной активностью дыхательного центра из-за отсутствия тормозных влияний на инспираторные нейроны.

Рисунок 7.2. – Апнейстическое дыхание и гаспинг-дыхание

Гаспинг-дыхание – длительная задержка дыхания на выдохе с одиночными, редкими, убывающими по силе вдохами, чередующимися с периодами апноэ разной продолжительности. Обусловлено остаточной автоматической деятельностью бульбарного отдела дыхательного центра. Наблюдается в агональном состоянии.

Дыхание Куссмауля – шумное, глубокое дыхание (рис. 7.3). Его причины – метаболический ацидоз, например, при гипоксии мозга, сахарном диабете, уремической коме, шоке.

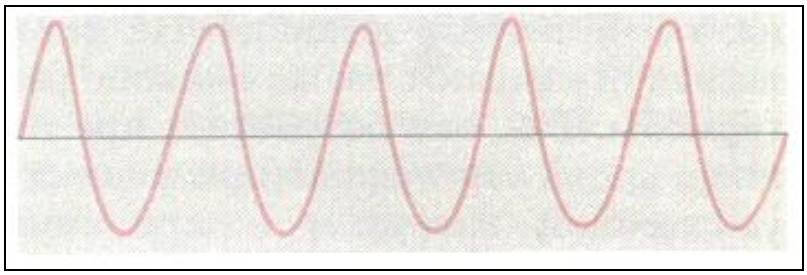


Рисунок 7.3. – Дыхание Куссмауля

В основе патогенеза дыхания Куссмауля лежит возбуждение ионами водорода центральных хеморецепторов, которые активизируют работу дыхательного центра.

Глава 8

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Патология нейрона

Важнейшие функции нервной клетки – генерирование импульса, проведение возбуждения по нервным волокнам и передача его на другую клетку (нервную, мышечную, железистую). Функция нейрона обеспечивается протекающими в нем обменными процессами. Все вещества и процессы, которые нарушают обмен и ведут к уменьшению выработки энергии в нервной клетке (гипоксемия, гипогликемия, отравление цианидами и др.) резко угнетают возбудимость нейронов.

Функция нейрона нарушается при изменении содержания одно- и двухвалентных ионов в окружающей среде. В частности нервная клетка полностью утрачивает способность к возбуждению в среде, лишенной натрия (Na^+). Большое влияние на величину мембранного потенциала нейрона оказывает изменение концентрации ионов K^+ и Ca^{2+}.

При действии разных патогенных агентов возникают разные виды альтерации мембран, которые могут вести к глубокой патологии нейрона.

Возникающие изменения имеют характер стандартных, типовых патологических процессов. К числу таких стандартных патологических процессов, охватывающих нейрональные мембраны, относится усиленное свободно-радикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ) мембран. Этот процесс в той или иной степени имеет место практически при всех видах патологии нервной системы. В норме СПОЛ является одним из механизмов регуляции мембран, играет защитную роль, разрушая чужеродные вещества (ксенобиотики) и окисляя трудно окисляемые продукты. Он контролируется антиоксидантной системой с ее ферментами (супеоксиддисмутаза др.) и веществами, оказывающими ингибирующее действие через взаимодействие с продуктами СПОЛ и свободными радикалами (α-токоферол, аскорбино-

вая кислота, цистеин, убихинон и др.). В условиях патологии, при недостаточности указанных механизмов СПОЛ может стать причиной развития многозвеньевого патологического процесса. Мембраны становятся патологически проницаемыми, возникают дефекты в их липидном слое.

Потребность нейронов в энергообеспечении очень высока, «энергетический дефицит» ведет к дегенерации нейрона, которая может завершиться его гибелью.

Главные причины энергетического дефицита – недостаток кислорода и значительное повреждение митохондрий, в которых синтезируется основной носитель энергии – АТФ. Причиной дефицита АТФ может быть также недостаток субстрата окисления – глюкозы. Нейроны мозга, в частности коры, не имеют запасов глюкозы и потребляют ее непосредственно из крови, поэтому они особенно чувствительны к гипогликемии.

Под влиянием разных патогенных факторов в нерве или в нервном центре может развиться особое состояние, которое Н. Е. Введенский назвал парабиозом. В зависимости от степени повреждения различают несколько фаз парабиоза.

Уравнительная фаза. При небольшой степени повреждения нерва проявляется одинаковыми по силе тетаническими сокращениями мышцы на сильное и слабое раздражение. По мере углубления альтерации нерва возникает *парадоксальная фаза*, т. е. в ответ на сильное раздражение нерва мышца отвечает слабыми сокращениями, в то время как умеренные по силе раздражения вызывают более энергичный ответ со стороны мышцы. В последней фазе парабиоза – *фазе торможения* – никакие раздражения нерва не способны вызвать мышечное сокращение.

Если нерв поврежден настолько, что утрачивается его связь с телом нейрона, он подвергается дегенерации. Основным механизмом, ведущим к дегенерации нервного волокна, является прекращение аксоплазматического тока и транспорта веществ аксоплазмой.

Патология синаптической передачи

Синапсы – это специализированные контакты (между окончанием аксона и нервной или мышечной клеткой, или клеткой железы), через которые осуществляется передача возбуждающих

или тормозных влияний с нейрона на нейрон или на другую клетку (например, мышечную).

У человека или млекопитающих синапсы имеют химический тип передачи, при котором активность от одной клетки к другой передается с помощью медиаторов. Выделяют возбуждающие и тормозные синапсы. Аксоны мотонейронов, расположенных в передних рогах спинного мозга (двигательные аксоны), образуют синапсы с волокнами скелетных мышц (нервно-мышечные концевые пластинки), рисунок 8.1.

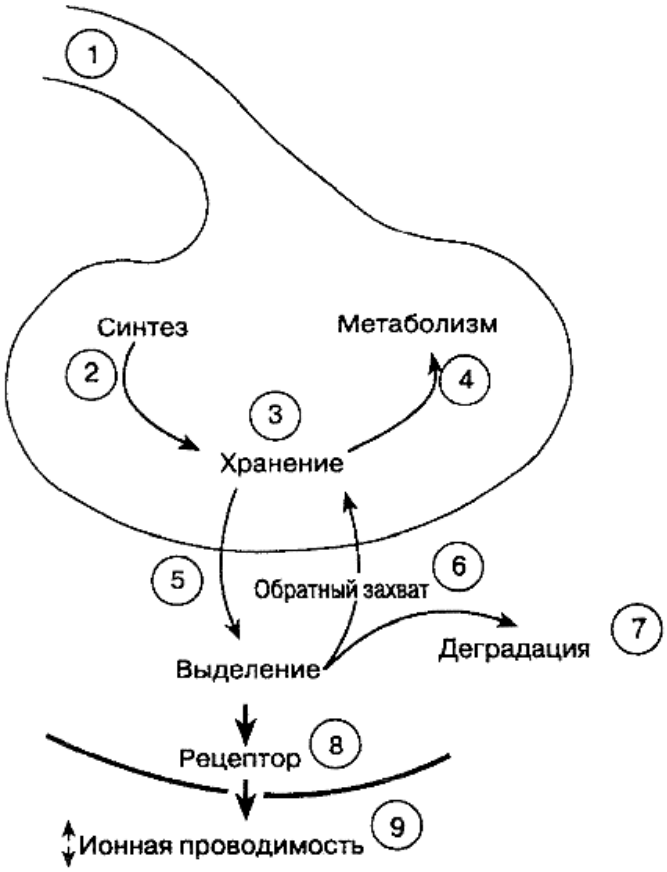


Рисунок 8.1. – Схема синапса и основные механизмы развития нарушения синаптической передачи

1. Потенциал действия в пресинаптическом волокне.
2. Синтез медиаторов.
3. Хранение.
4. Метаболизм.
5. Высвобождение.
6. Обратный захват.
7. Деградация.
8. Рецептор медиатора.
9. Рецепторзависимое повышение или понижение ионной проводимости.

Пресинаптическое окончание содержит митохондрии и синаптические пузырьки диаметром 50 нм, содержащие медиатор, высовобождающийся во время возбуждения в синаптическую щель напротив субсинаптических складок. Мембраны пре- и постсинаптической области отделены синаптической щелью 10-50 нм (100-500А). Мембрана нейро-мышечной концевой пластинки образует субсинаптические складки, увеличивающие площадь ее поверхности по сравнению с пресинаптическим окончанием. Медиатором нейро-мышечного соединения является ацетилхолин (АцХ) – уксуснокислый эфир холина. Он синтезируется из холина и ацетил КоА. Холин поступает в нервное окончание с помощью транспортного механизма, способного блокироваться гемихолинием. Фермент холин-ацетилтрансфераза (Х Ац) образуется в соме мотонейрона и за 10 дней транспортируется по аксону к пресинаптическим нервным окончаниям. На постсинаптической мембране АцХ связывается со специфическими макромолекулами (апопротеиновыми рецепторами), в результате чего открываются поры для Na^+ и K^+.

Схема синапса и основные механизмы развития нарушения синаптической передачи представлены на рисунке 8.1.

Нарушение синтеза медиатора

Синтез медиатора может быть нарушен в результате снижения активности ферментов, участвующих в его образовании. Синтез одного из медиаторов торможения – γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) – может быть угнетен при действии семикарбазида, блокирующего фермент, катализирующий превращение глутаминовой кислоты в ГАМК. Нарушается синтез ГАМК при недостатке в пище витамина B_6. В этих случаях в ЦНС страдают процессы торможения. Нарушение синтеза медиаторов может быть при нарушении энергообразования (гипоксия, действие ядов и др.).

Нарушение транспорта медиатора. Образующийся в нервной клетке медиатор транспортируется по аксону в пресинаптическую часть. В механизме транспорта большую роль играют цитоплазматические микротрубочки, построенные из особого белка тубулина, близкого по своим свойствам к сократительному белку актину. Микротрубочки легко распадаются

под воздействием анестетиков, повышенной температуры, протеолитических ферментов и др., что может приводить к уменьшению количества медиатора в пресинаптических элементах. Например, гемохолиний блокирует транспорт ацетилхолина в нервные окончания и тем самым нарушает передачу нервных импульсов в холинергических синапсах.

Нарушение депонирования медиаторов в нервных окончаниях. Медиаторы могут храниться в пресинаптических пузырьках, в которых находится смесь молекул медиатора, АТФ и специфических белков. Предполагается, что пузырьки формируются в цитоплазме нейрона, а затем транспортируются по аксону к синапсу. Некоторые вещества могут нарушать процесс депонирования медиатора. Так, например, резерпин препятствует накоплению норадреналина и серотонина в пресинаптических пузырьках.

Нарушение секреции медиатора в синаптическую щель. Этот процесс может нарушаться под воздействием некоторых фармакологических препаратов и токсинов. Ботулинический токсин блокирует выброс ацетилхолина. Столбнячный токсин препятствует выходу глицина (медиатора торможения).

Кроме того, на секрецию медиатора нервным окончанием оказывают влияние ионы кальция и магния, простагландины.

Нарушение взаимодействия медиатора с рецептором. Имеется большое количество веществ, влияющих на связь медиаторов со специфическими рецепторными белками, расположенными на постсинаптической мембране. Главным образом это вещества, легко вступающие в связь с рецептором. В их числе можно назвать тубокурарин, блокирующий Н-холинорецепторы, стрихнин, блокирующий рецепторы, чувствительные к глицину и др. Данные вещества блокируют действие медиатора на эффекторную клетку. Нарушение взаимодействия ацетилхолина с его рецептором на постсинаптической мембране наблюдают при тяжелой миастении (рис. 8.2). Болезнь характеризуют мышечная слабость, быстрая мышечная утомляемость и др. Как правило, на ранних стадиях поражаются мышцы головы, что приводит к опущению век (птоз), диплопии, расстройствам речи, жевания и глотания. С течением времени поражение мышц может приоб-

ретать генерализованный характер. Особо опасно нарушение функции дыхательной мускулатуры. Уменьшение числа ацетилхолиновых рецепторов на мембране концевой пластинки, как и нарушения структуры нервно-мышечных контактов – результат появления в крови пациентов с миастенией антител к рецепторам ацетилхолина. Это ведет к разрушению рецепторов и постсинаптической мембраны в целом.

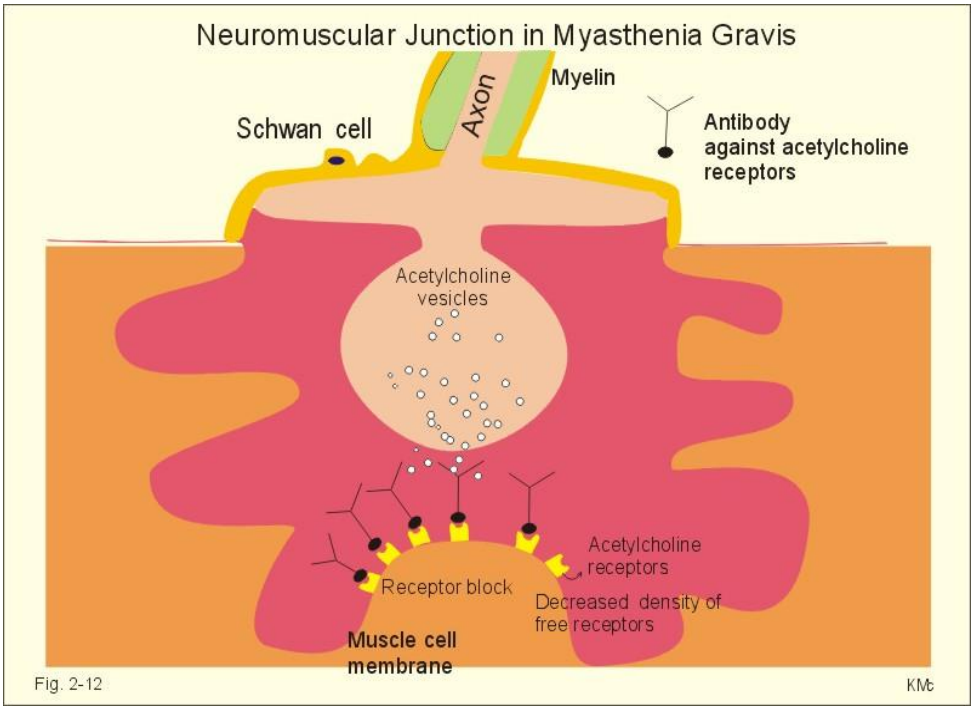


Рисунок 8.2. – Патогенез миастении

Нарушение удаления медиатора из синаптической щели. Для нормального функционирования синапса медиатор после его взаимодействия с рецептором должен удаляться из синаптической щели. Существуют два механизма удаления:

1) разрушение медиаторов ферментами, локализованными на постсинаптичской мембране;

2) обратный захват медиатора нервным окончанием.

Ацетилхолин, например, разрушается в синаптической щели холинэстеразой. Продукт расщепления холин обратно захватывается пресинаптическим пузырьком и используется для синтеза ацетилхолина. Нарушение этого процесса может быть вызвано инактивацией холинэстеразы фосфорорганическими соединениями.

В адренергических синапсах прекращение действия медиатора происходит главным образом за счет обратного захвата его нервным синаптическим окончанием, а последствия нарушения зависят от локализации рецепторов (рис. 8.3).

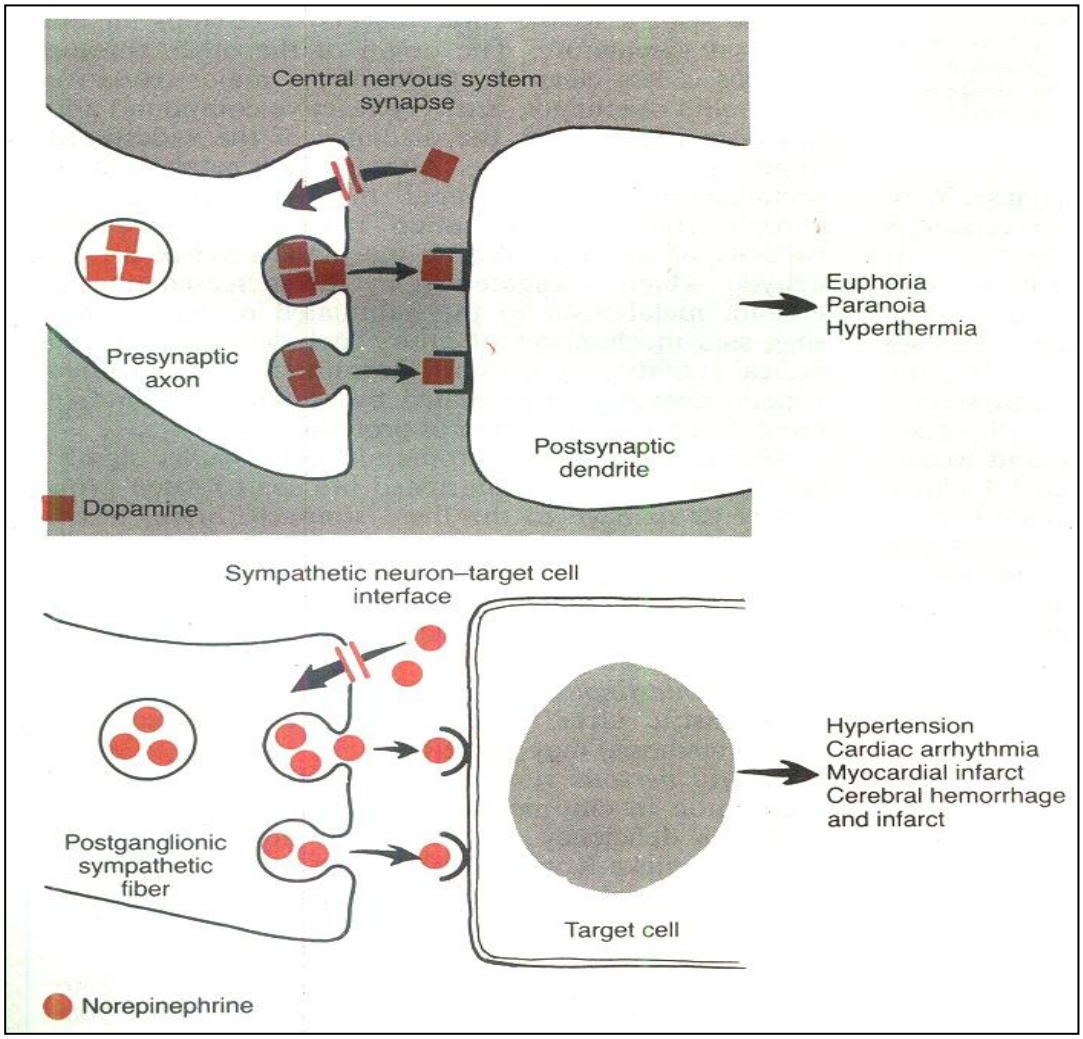


Рисунок 8.3. – Результат ингибирования обратного захвата катехоламинов в ЦНС и симпатической нервной системе

При воздействии токсических веществ может нарушаться транспорт медиатора из синаптической щели в пресинаптические пузырьки.

Изменения в тканях при денервации

Особенности денервации внутренних органов. Нервная система не только регулирует функциональную активность органов и тканей, но и поддерживает в них определенный уровень обменных процессов, т. е. выполняет трофическую функцию.

Трофика – это «нервное» управление обменом веществ в тканях. Нарушение данной функции приводит к изменению метаболизма и структуры тканей по причине развития дистрофического процесса.

Витамин B_1 принимает участие в передаче возбуждения с нерва на исполнительный орган. Он принимает участие в образовании ацетилхолина, а также угнетает холинэстеразу и тем самым усиливает действие медиатора. При дефиците витамина развивается заболевание бери-бери, для которого характерна мышечныя слабость из-за нарушения синаптической передачи (рис. 8.4).

Рисунок 8.4. – Паралич кисти при бери-бери
(по Веге К., 1927)

Симпатические нервы также могут влиять на трофику тканей посредством норадреналина, продуцируемого их окончаниями.

Избыток или дефицит медиаторов может вызвать дистрофические изменения в органах (рис. 8.5).

Другая причина изменения нерва в трофике органа – нарушение аксоплазматического тока, т. е. движения жидкости и растворенных в ней веществ (белков, ферментов, электролитов) по аксону от нервной клетки в дистальном направлении к иннервируемой клетке.

Орган, лишенный иннервации, претерпевает ряд изменений, характеризующихся тем, что утрачивается способность к дифференцировке и происходит как бы возврат к эмбриональному состоянию. Нарушение нервной трофики наблюдается при травме или других патологических процессах в периферических нервах или нервных центрах, в результате скелетные мышцы

атрофируются, кости становятся порозными и ломкими, на коже и слизистых оболочках возникают язвы.

Рисунок 8.5. – Гемиатрофия лица (костей и мягких тканей) при повреждении лицевого нерва

В патогенезе нейрогенной дистрофии, развивающейся при травме периферического нерва, основную роль играют следующие факторы:

1) прекращение поступления информации от нервного центра к органу;

2) прекращение выработки нервом нейрогормонов (медиаторов);

3) патологическая импульсация из центральной культи перерезанного нерва;

4) изменения генетического аппарата клетки в денервированном органе и нарушение синтеза белков;

5) неадекватные реакции на биологически активные вещества, лекарственные средства и другие гуморальные воздействия;

6) травмирующее воздействие среды, способствующее быстрому развитию трофических нарушений в денервированных тканях;

7) денервационный синдром во внутренних органах менее выражен, поскольку эти органы в частной среде обладают достаточной автономией; однако реактивные способности денервированных органов и диапазон их регуляции изменены, эти особенности отмечаются в трансплантированных органах.

Нарушение двигательной функции. Паралич

Двигательная функция (сокращение мышц, секреция в железах) определяется целостностью корково-спинномозгового (пирамидный) и корково-ядерного двигательного путей (рис. 8.6) 6и двигательными зонами в коре головного мозга (рис. 8.7). Двигательные расстройства проявляются в виде параличей, парезов и гиперкинезов. Наиболее распространенной формой двигательных расстройств являются параличи (потеря произвольных движений) и парезы (ослабление произвольных движений) вследствие нарушения двигательной функции нервной системы.

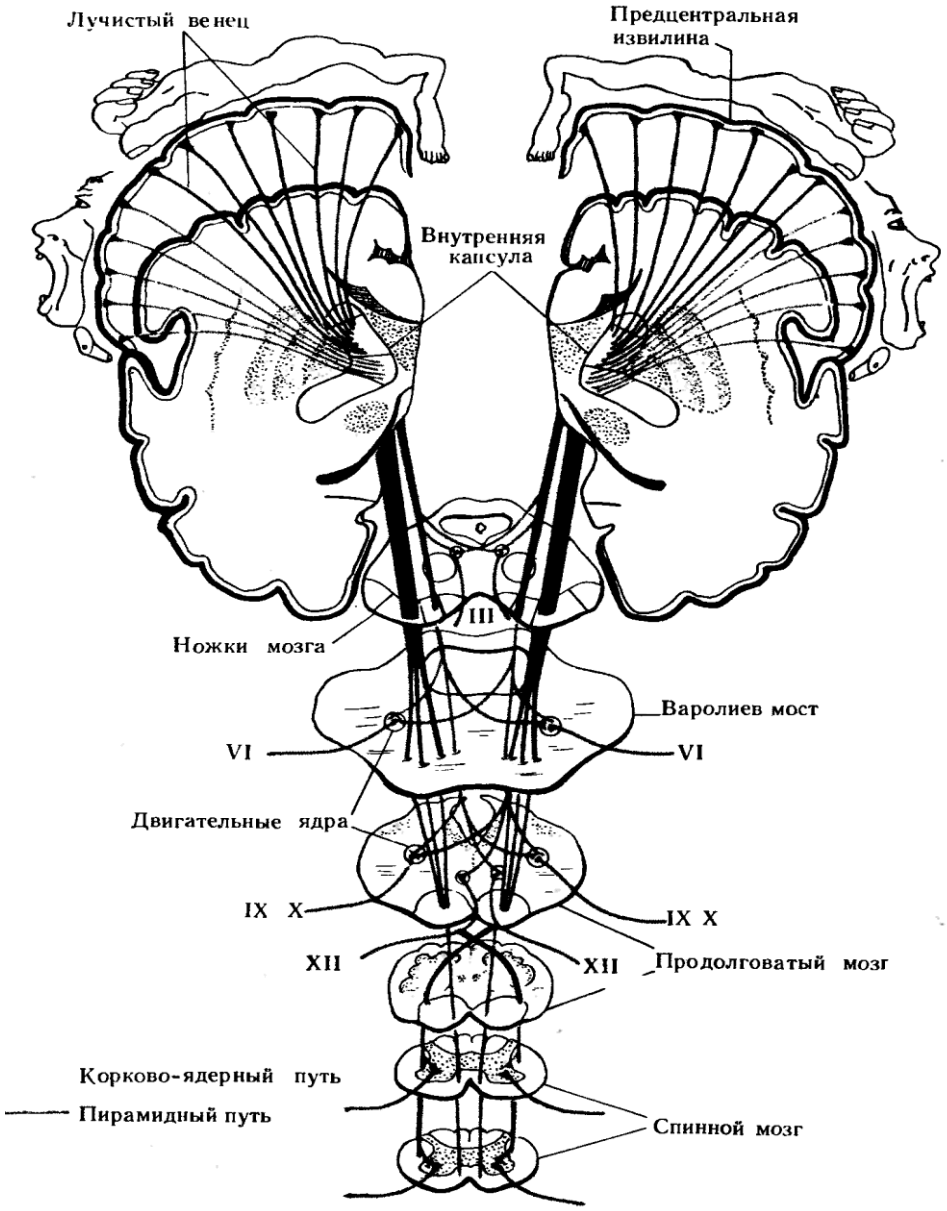


Рисунок 8.6. – Корково-спинномозговой (пирамидный) и корково-ядерный двигательный пути

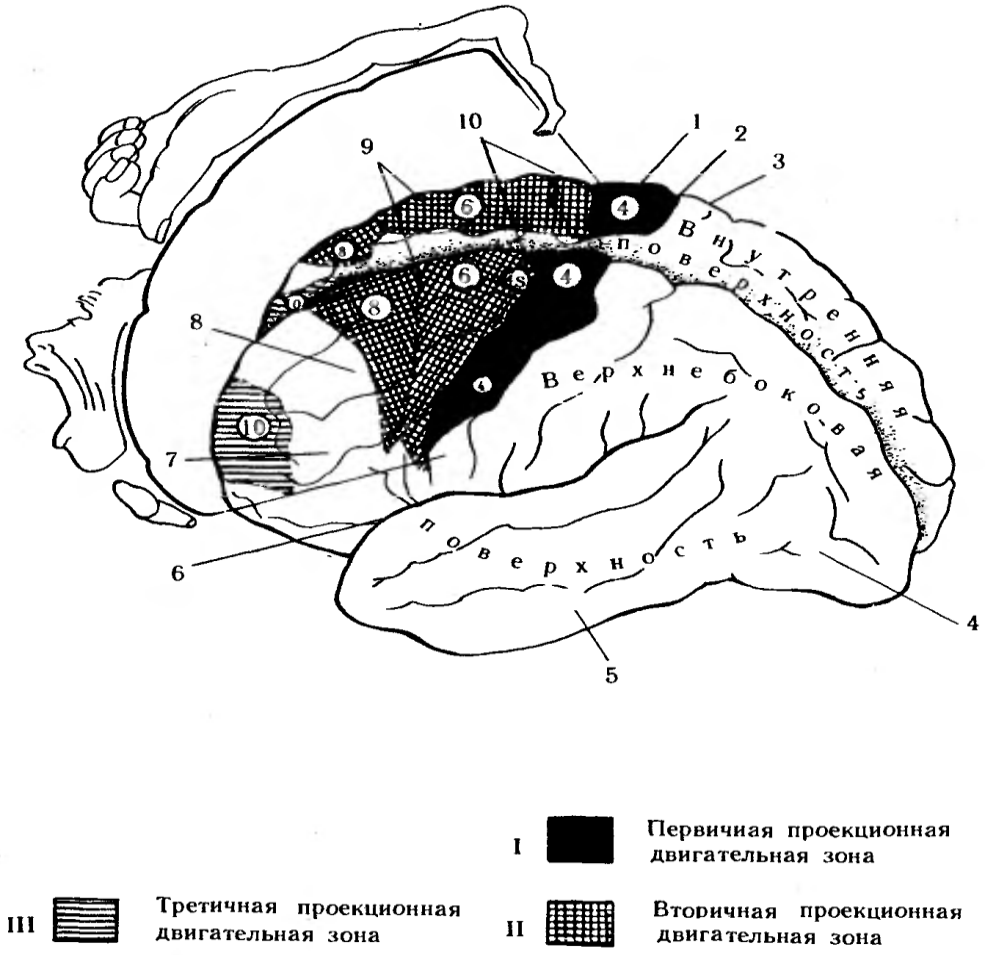


Рисунок 8.7. – Двигательные зоны головного мозга

Сегментарная локализация наиболее важных рефлексов представлена в таблице 8.1.

Таблица 8.1. – Сегментарная локализация наиболее важных рефлексов

Рефлекс	Рефлекторная дуга
Зрачковый	средний мозг (зрительный, глазодвигательный нервы)
Корнеальный	мост (тройничный, лицевой нервы)
Нижнечелюстной	мост (тройничный нерв)
Глоточный	продолговатый мозг (языкоглоточный, блуждающий)
Пястно-лучевой	$C_5 – C_8$
Сгибательно-локтевой	$C_5 – C_6$
Разгибательно-локтевой	$C_7 – C_8$

Рефлекс	Рефлекторная дуга
Брюшные: • верхний • средний • нижний	 $Th_7 – Th_8$ $Th_9 – Th_{10}$ $Th_{11} – Th_{12}$
Кремастерный	$L_1 – L_2$
Коленный	$L_2 – L_4$
Ахиллов	$S_1 – S_2$
Подошвенный	$L_5 – S_2$
Анальный	$S_4 – S_5$

Паралич мышц одной половины тела называется гемиплегией, обоих верхних или нижних конечностей – параплегией, всех конечностей – тетраплегией.

Параличи бывают периферическими (вялыми) при повреждении периферического метонейрона и центральными (спастическими) – при поражении центральных двигательных нейронов (табл. 8.2).

Таблица 8.2. – Признаки периферического и центрального паралича

Признаки	Вид паралича	
	периферический	центральный
Тонус мышц	атония (или гипотония)	спастическая гипертония
Глубокие рефлексы	отсутствуют (или снижаются)	повышены, расширены рефлексогенные зоны
Поверхностные рефлексы	вызываются	отсутствуют (или снижаются)
Патологические рефлексы	отсутствуют	вызываются
Клонусы	отсутствуют	могут вызываться
Защитные рефлексы	отсутствуют	могут вызываться
Синкинезии	отсутствуют	могут возникать
Распространенность паралича	ограниченная (сегментарная или невральная)	диффузная (моно-, геми-, пара- или тетрапарез)

Признаки	Вид паралича	
	периферический	центральный
Трофика мышц	атрофия (гипотрофия), резко выраженная, развивается рано	атрофия (гипотрофия) выражена умеренно, развивается медленно
Электровозбудимость нервов и мышц	изменена (реакция дегенерации)	не нарушена

При периферических параличах выпадают произвольные и рефлекторные движения, тонус мышц снижен, трофические расстройства (атрофия мышц) резко выражены.

При центральных параличах отсутствуют произвольные движения, рефлекторные сохранены и даже усилены, тонус мышц повышен, трофические расстройства слабо выражены и развиваются от бездействия мышц в позднем периоде, появляются патологические рефлексы (рис. 8.8).

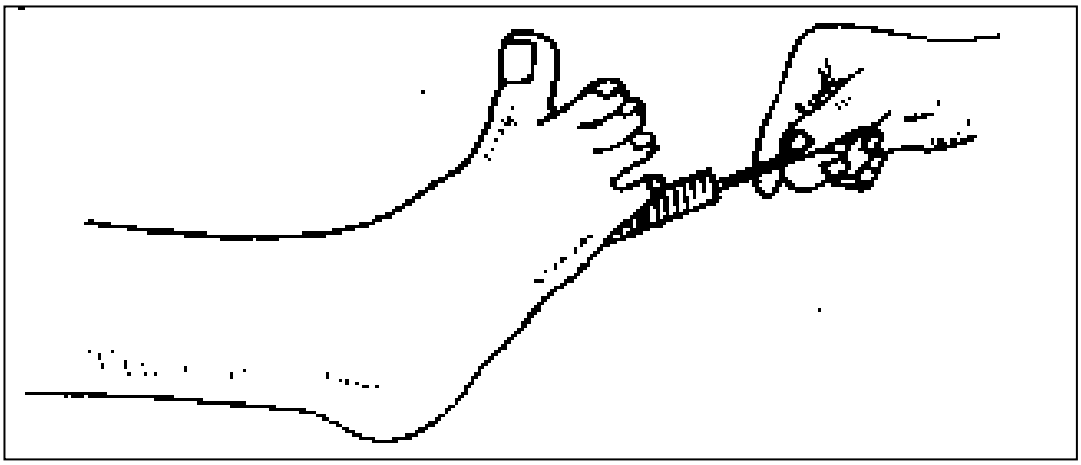


Рисунок 8.8. – Патологический рефлекс Бабинского при центральном параличе

Ряд двигательных расстройств возникает при нарушении функций мозжечка.

Проявления поражения центрального двигательного нейрона в головном мозге представлены на рисунке 8.9, а проявления поражения центрального двигательного нейрона в спинном мозге – на рисунке 8.10.

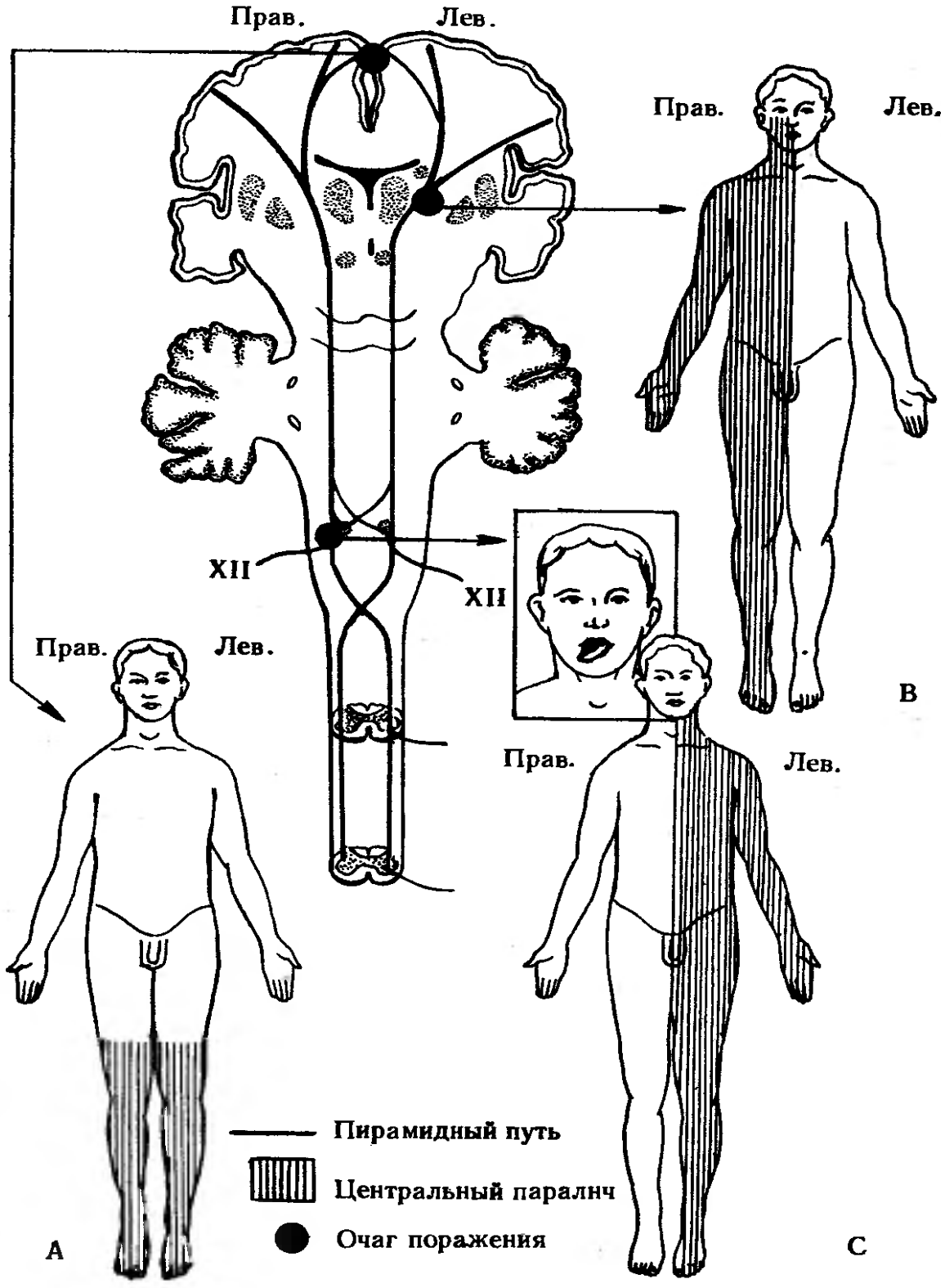


Рисунок 8.9. – Поражение центрального двигательного нейрона в головном мозге

A – в верхних отделах прецентральных извилин;
B – во внутренней капсуле;
C – в стволе головного мозга

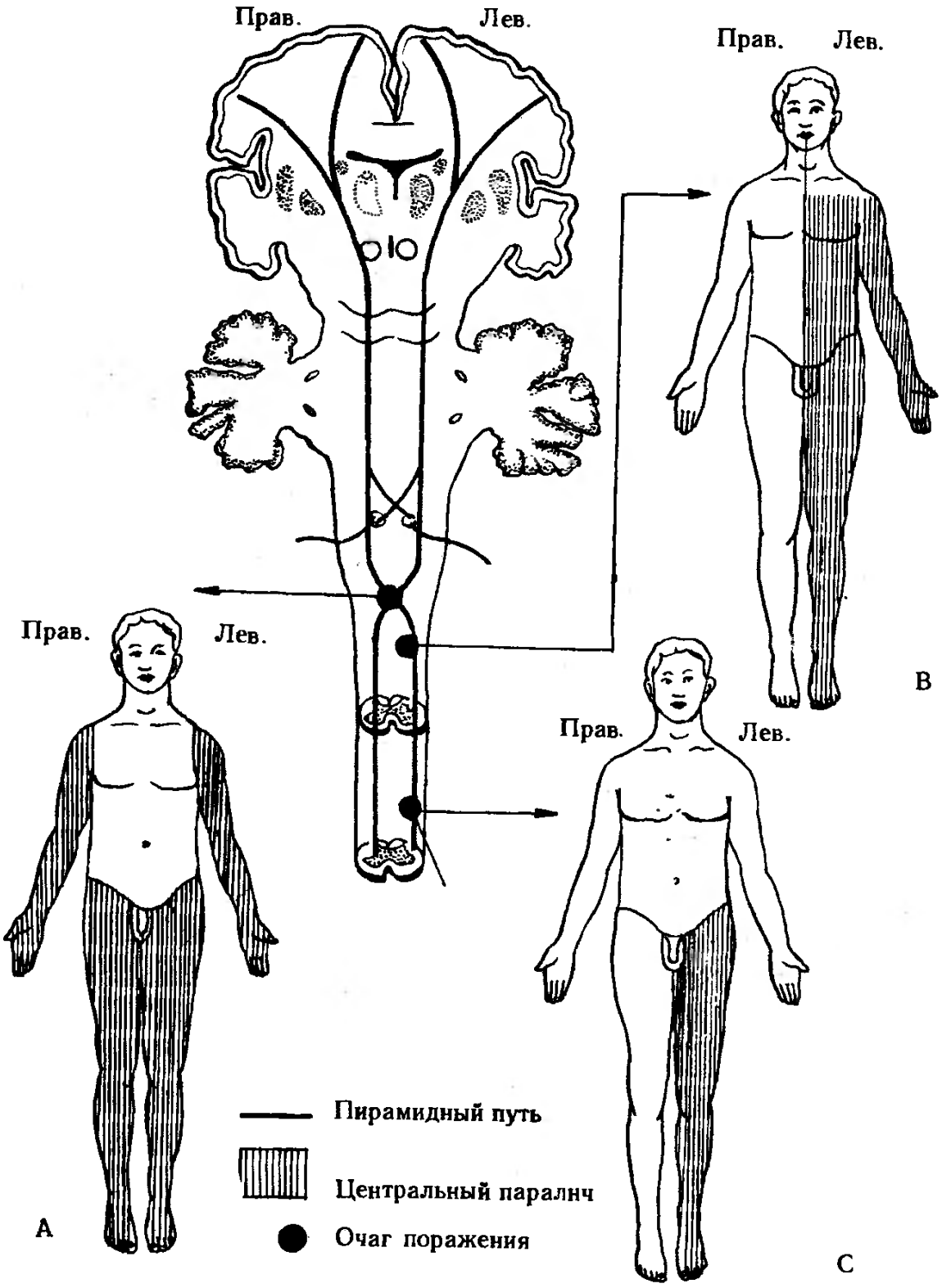


Рисунок 8.10. – Поражение центрального двигательного нейрона в спинном мозге

A – в области перекреста двигательных путей;
B – в верхнешейном отделе;
C – в нижнегрудном отделе

НАРУШЕНИЕ КООРДИНАЦИИ ДВИЖЕНИЙ

Атаксия (от греч. *ataxia* – беспорядок) – нарушение координации движений. Движения становятся неловкими, неточными, нарушается их преемственность и последовательность, равновесие при стоянии и ходьбе.

Причины атаксий:

– поражение мозжечка (мозжечковая атаксия);

– поражение вестибулярного апппрата (вестибулярная атаксия);

– поражение проводников глубокомышечной чувствительности (сенситивная, или заднестолбовая, атаксия);

– поражение коры лобной или височно-затылочной области (корковая атаксия).

Виды атаксии:

статическая – нарушение равновесия при стоянии или невозможность удержать конечность в приданном положении;

динамическая – дискоординация при ходьбе и движении конечностей.

При поражении мозжечка сначала тонус мышц повышается, однако затем резко ослабевает и развивается атония (рис. 8.11). Мышцы не способны к слитному титаническому сокращению. Это проявляется в постоянном дрожании и качании туловища и конечностей (астазия). Нарушается координация движений (атаксия). Движения теряют плавность, теряется взаимосвязь между силой, скоростью и направлением движения (дисметрия). Для безмозжечкового животного характерно развитие астении (легкая утомляемость).

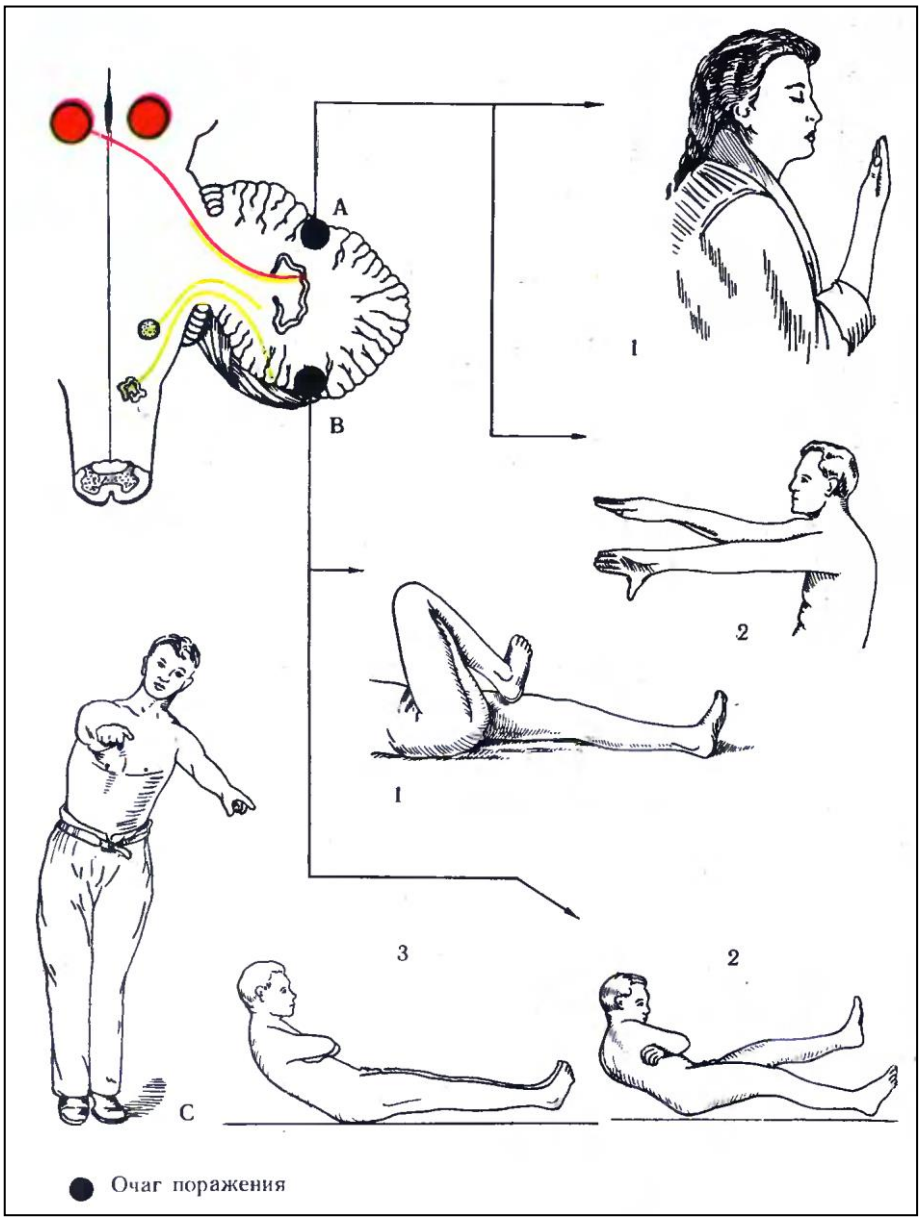


Рисунок 8.11. – Признаки поражения мозжечка

А – поражение верхних отделов полушария (нарушения координации и синергии движений в верхних конечностях на стороне поражения):

– интенционный тремор и промахивание при пальце-носовой пробе на стороне поражения;

– гиперметрия.

В – поражение нижних отделов полушария мозжечка (нарушение координации и синергии движений в нижних конечностях):

– не удается выполнить пяточно-коленную пробу на стороне поражения;

– при попытке встать без помощи рук на стороне поражения нога сгибается одновременно в коленном и тазобедренном суставах.

С – падение в сторону очага поражения при выполнении пробы Ромберга.

ГИПЕРКИНЕЗИИ

К гиперкинезам относятся: судороги, хорея, атетоз, тремор, тик и др. *Судороги* – это внезапно возникшие непроизвольные приступообразные сокращения мышц разной интенсивности. Судороги бывают клоническими, тоническими и смешанными.

Клонические судороги представляют собой кратковременные сокращения отдельных групп мышц, быстро следующие друг за другом.

Тонические судороги характеризуются длительными (до нескольких десятков секунд) мышечными сокращениями, в результате которых происходит «застывание» туловища или конечностей в разных вынужденных положениях (рис. 8.12). К развитию тонических судорог могут приводить различные экзогенные интоксикации – алкогольная, столбнячная, стрихнином и др.

Рисунок 8.12. – Тонические судороги под действием столбнячного токсина

К гиперкинезам экстрапирамидного происхождения относят хорею и атетоз.

Хорея характеризуется быстрыми, беспорядочными, неритмичными, насильственными сокращениями разных групп мышц. Этот вид расстройств может возникать при атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга, ревматическом энцефалите, черепно-мозговых травмах, иметь наследственное происхождение (например, хорея Гейтингтона).

Атетоз представляет собой гиперкинез, характеризующийся непроизвольными стереотипными ритмическими червеобразными вычурными движениями, чаще всего пальцев рук, реже – стоп.

Иногда это расстройство носит генерализованный характер. Атетоз может возникать при поражении стриарной системы (хвостового ядра, скорлупы) в условиях развития энцефалита, расстройств кровоснабжения головного мозга, опухолях головного мозга.

К гиперкинезам относятся также тремор. Этот гиперкинез наблюдается преимущественно при поражениях ствола мозга. Тремор часто является признаком органических поражений головного мозга – рассеянного склероза, энцефалитов, нарушений мозгового кровообращения, а также экзогенной интоксикации организма (алкоголем, ртутью, морфином).

Двигательным расстройством в виде быстрых непроизвольных стереотипных сокращений мышц или групп мышц, при которых возникают насильственные движения (например, мигание, прищуривание глаз, жестикуляция и др.), называются тиками. Нарушение функции черной субстанции лежит в основе болезни Паркинсона, при которой наблюдается повышение мышечного тонуса и постоянный тремор конечностей и туловища.

Полагают, что при паркинсонизме нарушается равновесие между черной субстанцией и бледным шаром. Разрушение путей, приводящих импульсы от бледного шара, снимает состояние повышенного тонуса мышц и тремор при данном заболевании.

Расстройства чувствительности

Для взаимодействия с окружающей средой необходимо нормальное функционирование различных видов чувствительности, в которой выделяют виды простой (тактильная, болевая, температурная, проприоцептивная) и сложной чувствительности (вибрационная, локализации и т. д.). Реализация восприятия различных воздействий зависит от целостности проводящих путей поверхностной и глубокой чувствительности (рис. 8.13).

Нарушения чувствительности характеризуются как количественными, так и качественными ее изменениями. Сенсорные расстройства количественного характера, т. е. связанные с изменениями степени восприятия, включают анестезию, гипестезию.

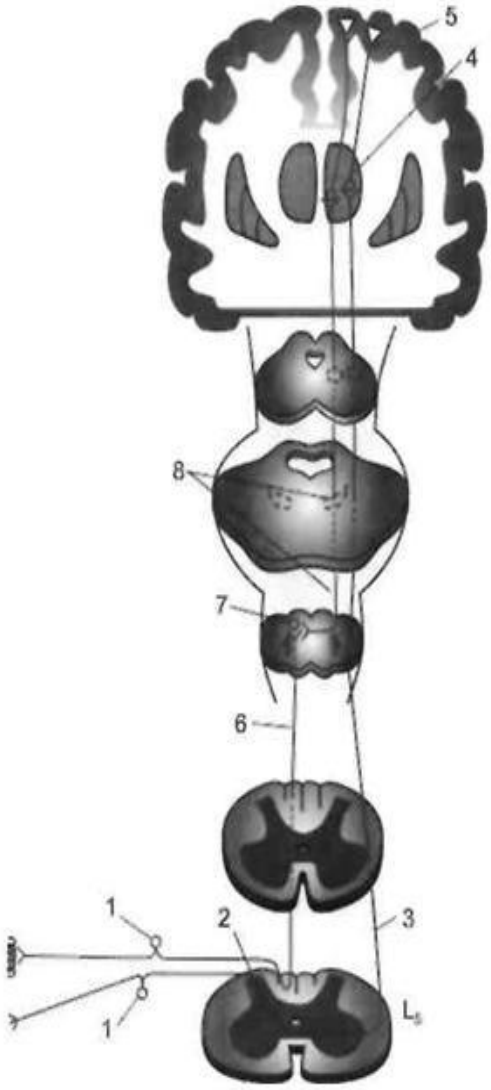


Рисунок 8.13. – Проводящие пути поверхностной и глубокой чувствительности

1 – клетка межпозвонкового ганглия;
2 – чувствительная клетка заднего рога;
3 – латеральный спинно-таламический проводящий путь;
4 – клетка дорсовентрального ядра таламуса;
5 – кора постцентральной извилины;
6 – нежный и клиновидный пучки;
7 – ядра нежного и клиновидного пучков (продолговатый мозг);
8 – медиальная петля.

Анестезия – полная потеря, а гипестезия – снижение поверхностной чувствительности в целом или отдельных ее видов. По характеру нарушений чувствительности различают анестезию тактильную, болевую – анальгезия, чувства локализации раздражения (топанестезия) и др.

Потеря всех видов чувствительности называется тотальной анестезией. Причина – увеличение порога чувствительности.

Потеря одних видов с сохранением других называется диссоциацией чувствительности (например, при половинной перерезке спинного мозга).

Гиперестезия – это повышение чувствительности к разным видам раздражений. К ней относят расстройства, связанные с нарушением (снежением) порога возбудимости болевых, температурных и других рецепторов.

По аналогии с кинестезиями выделяют тотальные и парциальные формы гиперестезии. К последним относятся тактильная гиперестезия, гипералъгезия, гипертерместезия.

К расстройствам чувствительности «качественного» характера – дизестезиям – относят нарушения (извращения) восприятия внешних раздражителей, например, холодовые (температурные) раздражения могут восприниматься как болевые, возможно появление ощущения действия множества предметов вместо одного реально воздействующего (полиестезия).

Извращение чувствительности может выражаться в виде парестезий – разнообразных, часто необычных ощущений в виде онемения, ползания «мурашек», покалывания, извращения болевого и температурного восприятия.

Возникновение парестезий не связано с какими-либо внешними воздействиями. Чаще всего причиной их развития является ишемия тканей, а также заболевания нервной системы, при которых поражаются задние корешки спинного мозга (спинная сухотка-нейросифилис).

По уровню организации анализатора чувствительности выделяют три основных механизма расстройств: рецепторный, проводниковый и центральный. *Рецепторный* механизм связан с изменением пороговых характеристик, количества и плотности распределения рецепторов. *Проводниковый* механизм сенсорных нарушений связан с поражением проводящих путей чувствительности, включающих нервы, задние корешки, спинной мозг. Выпадение чувствительности при проводниковом типе нарушений отмечается в соответствующих дерматомах, имеющих продольную направленность на конечностях, горизонтальную на туловище и круговую на лице и ягодицах (рис. 8.14).

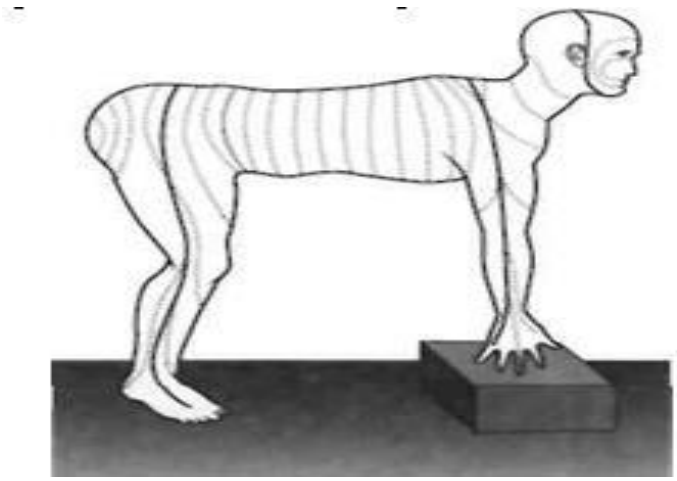


Рисунок 8.14. – Дерматомы на коже человека (продольные на конечностях и вертикальные – на лице, туловище и ягодицах)

При поперечном поражении половины спинного мозга развивается синдром Броун-Секара: выпадение мышечно-суставной чувствительности на стороне поражения и исчезновение болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне.

Центральный механизм расстройств чувствительности обусловлен повреждением соответствующих структур таламуса и коры головного мозга.

ВИДЫ РАССТРОЙСТВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Типы расстройств чувствительности: центральный и периферический – представлены на рисунке 8.15.

К **центральному типу** относятся:

– церебральный (при поражении медиальной петли, внутренней капсулы, таламический, корковый);

– спинальный (сегментарный и проводниковый).

Церебральный тип расстройства чувствительности:

• ***Корковый тип*** – зона гипестезии на противоположной стороне варьирует в зависимости от места очага поражения в постцентральной извилине (чаще моноанестезия).

При поражении *задней центральной извилины* страдает болевая, температурная и отчасти тактильная чувствительность на ограниченных участках (лицо, рука).

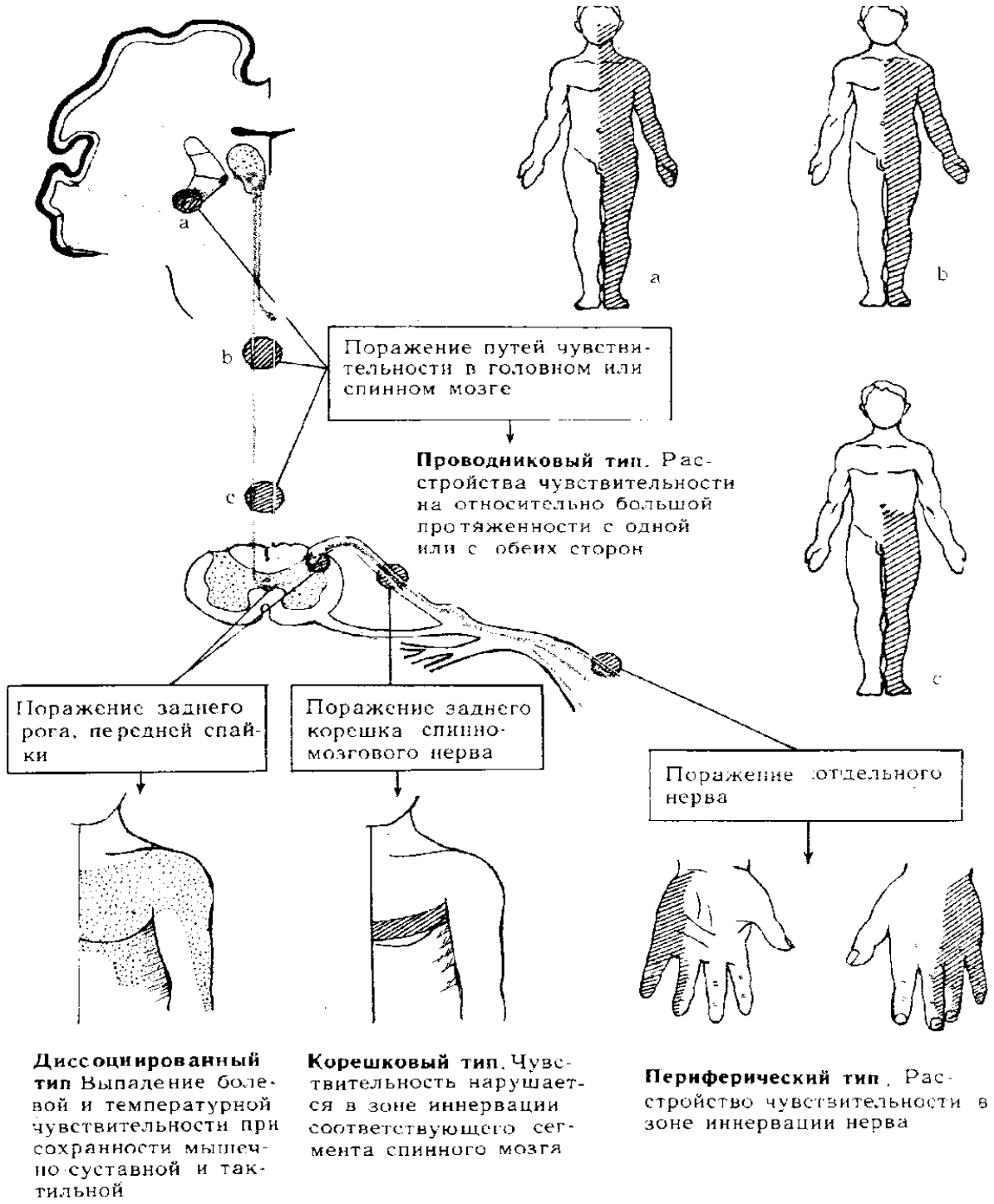


Рисунок 8.15. – Типы расстройств чувствительности в зависимости от уровня поражения чувствительных путей; очаг поражения в области:

a – задней ножки внутренней капсулы;

b – верхних отделов спинного мозга;

c – нижних отделов спинного мозга.

Поражение *верхней теменной доли* приводит к нарушению более сложных видов чувствительности (мышечно-суставное чувство, чувство локализации, веса и т. д.); при этом не обнаруживается четкой соматотопической проекции. При корковых расстройствах большая их выраженность отмечается в дистальных отделах.

При *поражении медиальной петли, внутренней капсулы* расстраиваются все виды чувствительности по гемитипу с противоположной стороны.

Для *таламического типа* характерно нарушение всех видов чувствительности по гемитипу с противоположной стороны с наличием трофических нарушений и таламических болей в зоне нарушения чувствительности в противоположной половине тела.

Спинальный тип расстройства чувствительности:

- ***Сегментарный тип*** расстройства чувствительности – при поражении заднего рога и передней белой спайки спинного мозга (рис. 8.17). Наблюдается диссоциированное расстройство чувствительности, т. е. выпадение поверхностной (болевой и температурной чувствительности) и сохранение глубокой чувствительности в тех же зонах, что и при поражении корешков (одностороннее – при поражении заднего рога, двухстороннее – при поражении передней белой спайки спинного мозга) (рис. 8.16; 8.17).

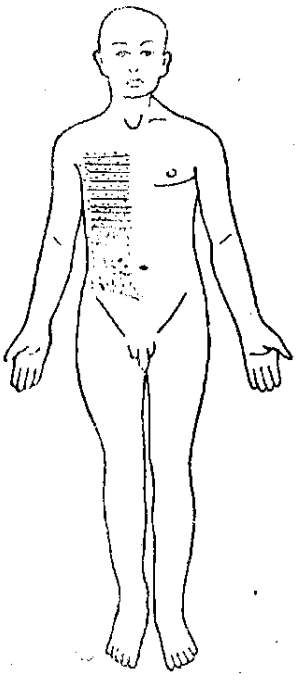


Рисунок 8.16. – Расстройства чувствительности по сегментарному типу

Одностороннее поражение задних рогов D_3 – D_{12} сегментов приводит к потере болевой и температурной чувствительности на стороне поражения в сооветствующих зонах (феномен диссоциации чувствительности)

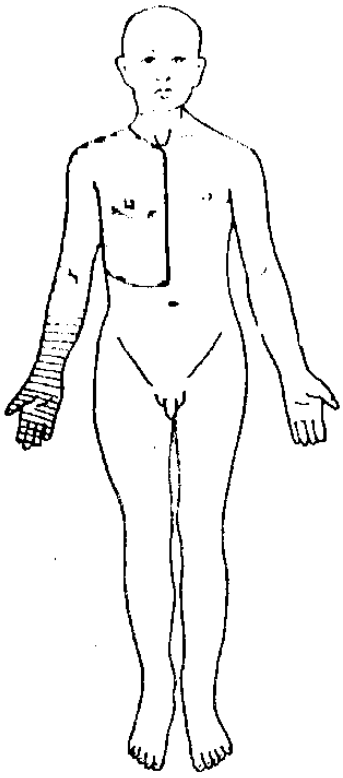


Рисунок 8.17. – Синдром диссоциированного нарушения чувствительности по типу «полукуртки» (поражения задних рогов $C_4 – D_6$ справа)

• ***Проводниковый тип*** расстройства чувствительности – нарушение чувствительности на всей части тела ниже уровня поражения (параанестезия) с одноименной стороны (рис. 8.18).

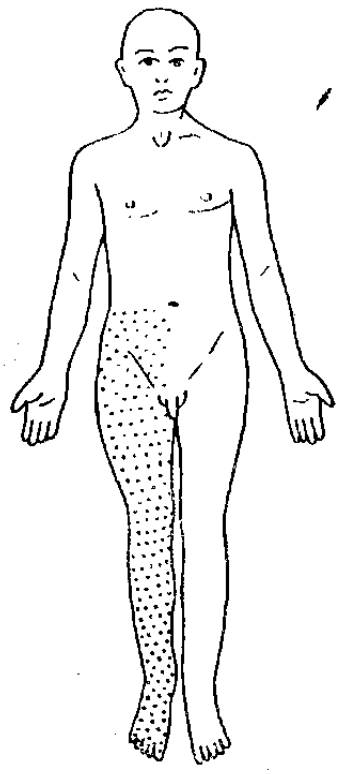


Рисунок 8.18. – Расстройства чувствительности по проводниковому типу

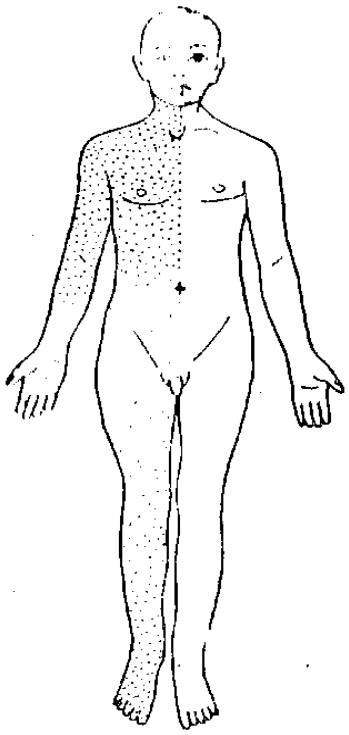


Рисунок 8.19. – Расстройство чувствительности при поражении ствола мозга

Поражение заднего столба приводит к выпадению глубокой чувствительности на стороне поражения (ниже очага). Возникает сенситивная атаксия.

Поражение бокового столба спинного мозга сопровождается нарушением болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне ниже места поражения.

При повреждении проводников чувствительности выше их перекреста (для поверхностной чувствительности в спинном мозге, для глубокой – в продолговатом) расстройства чувствительности наступают на стороне, противоположной очагу поражения.

Синдром поражения половины поперечника спинного мозга (синдром Броун-Секара) проявляется следующими нарушениями чувствительности (рис. 8.20):

– центральный паралич руки и ноги или только ноги (в зависимости от уровня поражения);

– выключение глубокой чувствительности по проводниковому типу на стороне поражения;

– выпадение болевой, температурной и тактильной чувствительности по проводниковому типу на противоположной стороне.

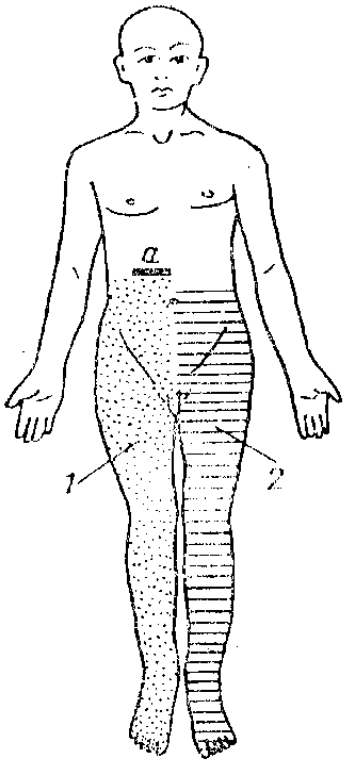


Рисунок 8.20. – Синдром половинного поражения спинного мозга (Броун-Секара)

1 – выпадение глубокой чувствительности и пирамидной иннервации на стороне очага ниже верхней его границы;
2 – выпадение болевой, температурной и частично – тактильной чувствительности на противоположной очагу стороне

К **периферическому типу**, при котором расстраиваются все виды чувствительности, относятся: невральный, полиневритический, корешковый, ганглионарный.

При периферическом типе расстройств чувствительности нарушаются все виды чувствительности, но различаются по зоне нарушения:

невральный – при поражении нервных стволов, расстройства чувствительности совпадают с зоной иннервации периферического нерва (рис. 8.21).

Поражение одной из ветвей тройничного нерва вызывает расстройства всех видов чувствительности иннервируемой области.

Вовлечение в патологический процесс гассерова узла или ствола тройничного нерва на основании мозга приводит к выпадению чувствительности в зонах, иннервируемых этими тремя ветвями.

Для полиневритического вида расстройств, при котором поражаются преимущественно периферические нервы, характерен дистальный тип расстройства чувствительности (в виде «перчаток и носков»), рисунок 8.22.

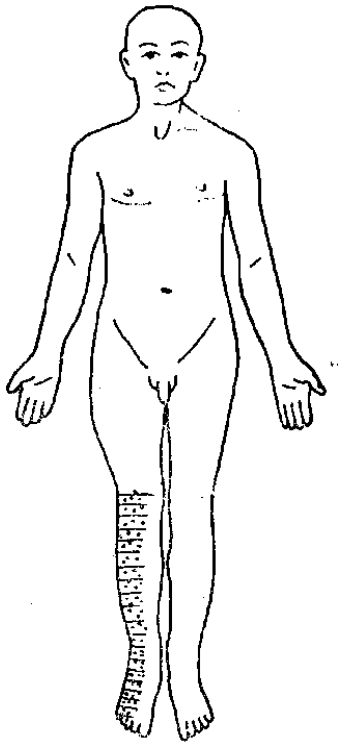


Рисунок 8.21. – Расстройство чувствительности при поражении периферического нерва – n.peronaeus

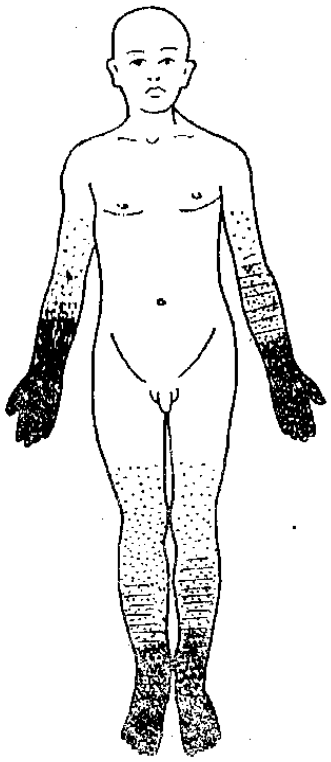


Рисунок 8.22. – Нарушение чувствительности по полиневритическому типу

Все виды чувствительности страдают преимущественно в дистальных отделах**.**

Корешковый тип расстройств чувствительности возникает при поражении задних спинномозговых корешков. Расстройства чувствительности отмечаются в соответствующих дерматомах.

На туловище дерматомы располагаются в виде поперечных полос, на конечностях – продольных полос, на ягодице – в виде концентрических полуокружностей.

Ганглионарный тип расстройств чувствительности возникает при поражении спинномозгового ганглия. В пострадавшем дерматоме может появляться высыпание пузырьков – опоясывающий лишай (herpes zoster).

Боль

Боль представляет собой неприятные ощущения, реализующиеся специальной системой болевой чувствительности и высшими отделами головного мозга, относящимися к психоэмоциональной сфере. Она сигнализирует о воздействиях, вызывающих повреждение ткани или об уже существующих повреждениях. Систему восприятия и передачи болевого сигнала называют «ноцицептивной» системой. Болевые сигналы вызывают адаптивный эффект – реакцию, направленную на устранение ноцицептивного воздействия либо самой боли, если она чрезмерна. Поэтому в нормальных условиях боль играет роль важнейшего физиологического защитного механизма. Люди, лишенные болевой чувствительности вследствие приобретенной или врожденной патологии нервной системы, не замечают повреждений, что может привести к тяжелым последствиям.

Помимо описанной физиологической боли, существует патологическая боль. Главным критерием, отличающим патологическую боль от физиологической, является ее дизадаптивное и патогенное значение для организма. Патологическая боль осуществляется измененной системой болевой чувствительности. Патологическая боль обуславливает развитие структурно-функциональных изменений и повреждений в сердечно-сосудистой системе, во внутренних органах, в системе микроциркуляции, дистрофию тканей, нарушение вегетативных реакций, изменения деятельности нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

При повреждении кожи, мышц, нервов, костей, связок возникает так называемая соматическая боль. Соматическая боль имеет точную локализацию, не иррадирует.

Значительное место в симптоматике разных болезней занимает висцеральная боль, т. е. локализующаяся во внутренних органах. Висцеральная боль диффузная, разлитая, иррадирует в определенные участки тела.

При инфаркте миокарда боль иррадирует в левую руку, лопатку, шею слева; при желчнокаменной болезни боль отдает в правую руку и в шею справа, при болезнях почек – в пах, бедро, половые органы.

На рисунке 8.23. представлена схема возникновения проецируемой боли, на рисунке 8.24 – отраженной боли.

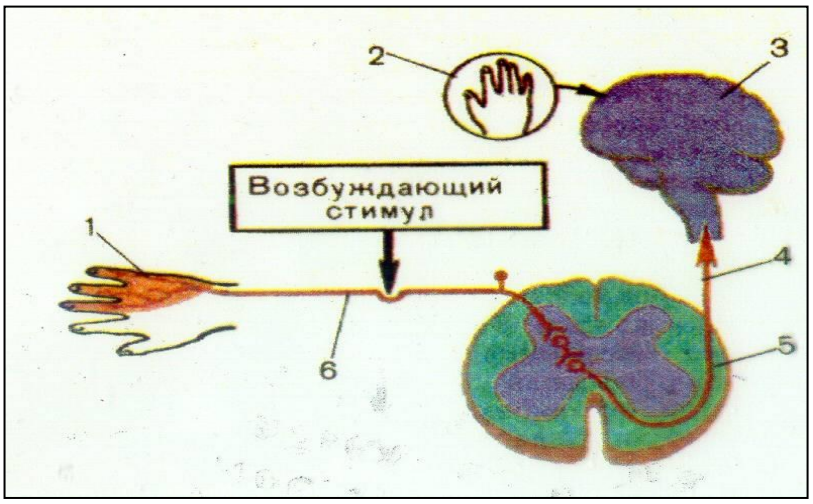


Рисунок 8.23. – Схема возникновения проецируемой боли

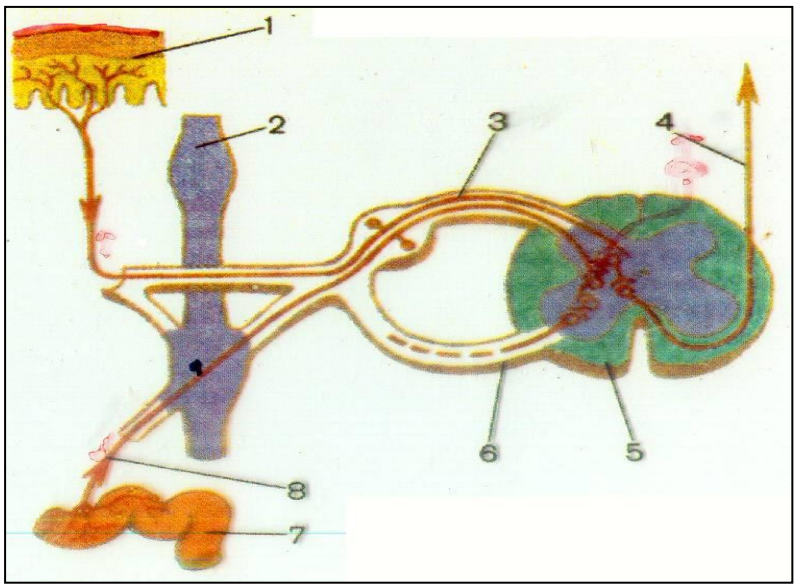


Рисунок 8.24. – Механизм отраженной боли (зоны Захарьина-Геда)

Фантомная боль возникает у людей после ампутации конечностей. В течение длительного времени человек может ощущать ампутированную конечность и сильную, подчас повышенную боль в ней. При ампутации обычно перерезаются крупные нервные стволы с обилием толстых нервных волокон, прерываются каналы для поступлений импульсации с периферии. Нейроны спинного мозга становятся менее управляемыми, могут давать вспышки на самые неожиданные стимулы.

Каузалгия – жестокая, мучительная боль, наблюдающаяся при повреждении какого-либо крупного соматического нерва. Всякое, даже самое незначительное воздействие на больную конечность вызывает резкое усиление боли. Каузалгия возникает чаще в случае неполной перерезки нерва, когда повреждается большая часть толстых мышечных волокон. При появлении в ядрах таламуса очагов патологического возбуждения возникает таламический синдром, характеризующийся приступами сильных изнуряющих болей.

На рисунке 8.25. представлены зоны гиперестезии при заболеваниях внутренних органов.

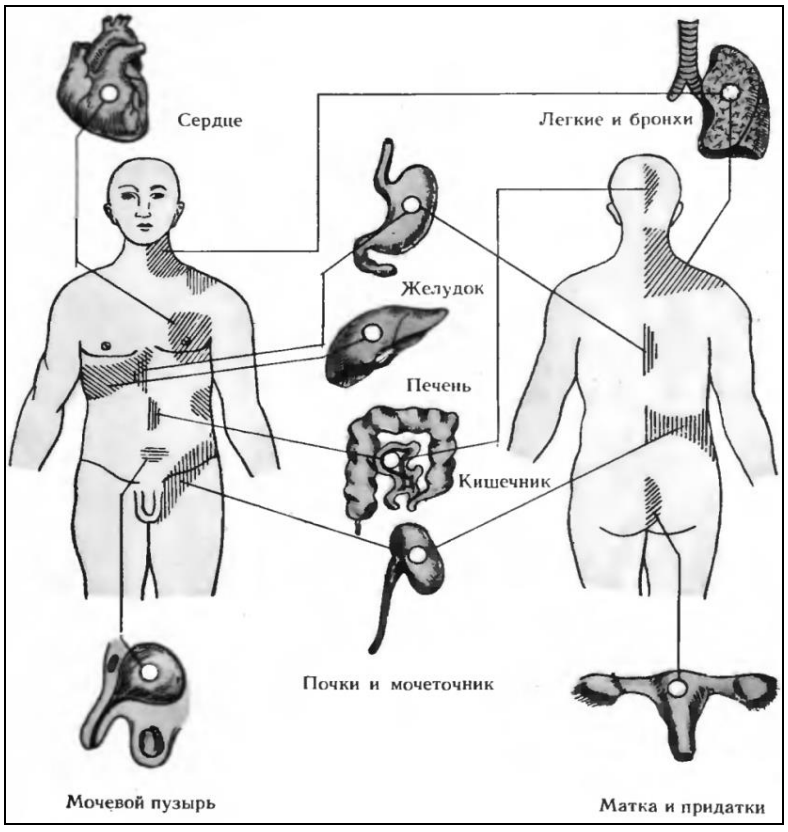


Рисунок 8.25. – Зоны гиперестезии при заболеваниях внутренних органов

ПАТОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Невроз

Невроз – патологическое изменение высшей нервной деятельности (ВНД) в результате функциональных воздействий на нее. Иными словами – это срыв высшей нервной деятельности.

Экспериментальные неврозы, впервые полученные И. П. Павловым, представляют простейшие модели некоторых нервно-психических заболеваний человека. Методы получения экспериментальных неврозов И. П. Павлов разделил на 3 группы:

1. Перенапряжение раздражительного процесса. С этой целью применялись очень сильные и необычные раздражители: трещотка, вспышка пороха и др.

2. Перенапряжение тормозного процесса.

Применялись длительное (на 2-3 минуты вместо обычных 20-30 секунд) оставление условных рефлексов, удлинение срока действия дифференцировочного раздражителя.

3. Перенапряжение подвижности нервных процессов. Происходит при столкновении процессов возбуждения и торможения, так называемая «сшибка». Сшибка может развиться у подопытных животных при переделке раздражителя, когда положительный условный раздражитель перестают подкреплять, а ранее не подкреплявшийся раздражитель начинают подкреплять.

Возникают два основных вида неврозов: с преобладанием раздражительного процесса – срыв в сторону возбуждения, и с преобладанием тормозного процесса (срыв в сторону торможения).

В зависимости от типа высшей нервной деятельности (ВНД), основанного на силе, подвижности и уравновешенности нервных процессов у человека выделяют следующие основные типы темперамента: сангвиник (сильный, подвижный, уравновешенный), флегматик (сильный, уравновешенный, инерный), холерик (сильный, неуравновешенный) и меланхолик (слабый), рисунок 8.26.

В ходе экспериментов установлена связь с типом высшей нервной деятельности. Срыв в сторону возбуждения чаще возникает у собак с сильным неуравновешенным типом нервной системы, у которых слабо внутреннее торможение.

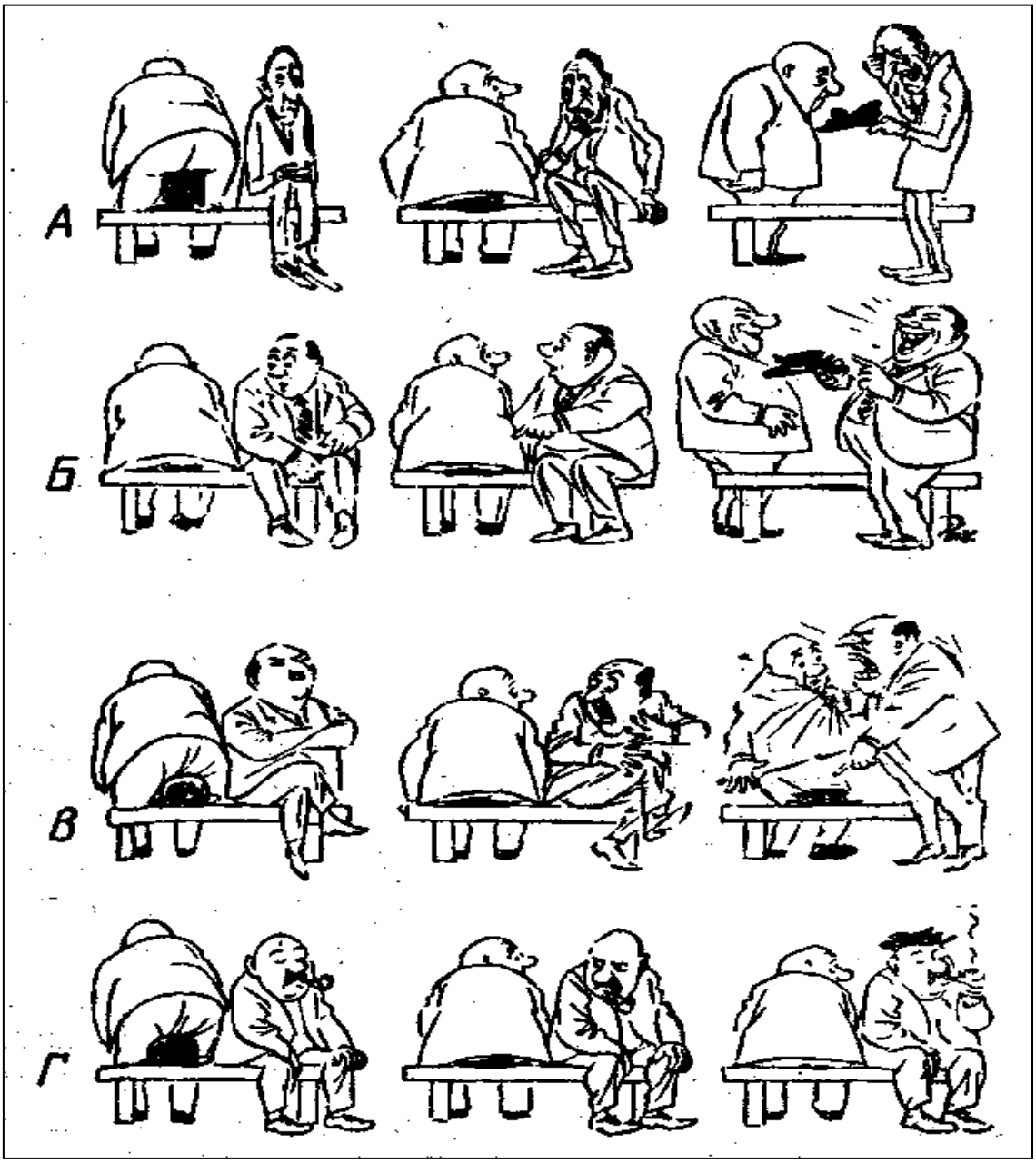


Рисунок 8.26. – Реакция человека с меланхолическим (А), холерическим (Б), сангвиническим (В) и флегматическим (Г) темпераметом на одно и то же событие
(по Бидструпу Х., 1974)

При возникновении неврозов могут возникать фазовые состояния:

– *уравнительная фаза* – когда сильный и слабый раздражители вызывают одинаковый эффект;

– *парадоксальная фаза* – сильные раздражители вызывают слабый эффект, а слабые, наоборот, – сильный эффект;

– *ультрапарадоксальная фаза* – положительный раздражитель не вызывает эффекта, а тормозной раздражитель, наоборот, вызывает;

– *тормозная фаза* – полное исчезновение условных связей на любые раздражители.

Невроз с преобладанием тормозного процесса чаще возникает у животных слабого типа при перенапряжении раздражительного процесса. При неврозах может возникать патологическая лабильность и инертность нервных процессов.

У людей выделяют следующие виды неврозов: неврастения, истерия и невроз навязчивых состояний (фобии высоты, темноты, замкнутых пространств и др.).

Наркомании и их виды

В настоящее время в Республике Беларусь растет количество людей, употребляющих с немедицинской целью психотропные средства (наркотики, галлюциногены, фантастики, психомиметики и др.). Возникающее при их неоднократном приеме неодолимое патологическое влечение к препарату в возрастающих количествах наркотических веществ и стойкой психической и физической зависимостью от них называется **наркоманией.** Наркомания – (греч. *narke* – оцепенение, онемение, *mania* – сумашествие, безумие).

Наркотическими веществами являются препараты опиумного и местных сортов мака (опий, морфин, героин и др.). Они обладают болеутоляющим и эйфорическим эффектом. Появляется чувство экстаза, расслабленности, ослабляется самоконтроль, возникают галлюцинации и ряд других физических и психических нарушений, снижается интеллект. Широко используемые наркотики – менее токсичные препараты индийской конопли (анаша, гашиш, марихуана и др.). Первые приемы наркотических препаратов могут вызывать тошноту, горечь во рту, головокружение, двигательное возбуждение (желание ходить, бегать, танцевать и т. д.).

Наркомании могут вызываться кокаином, изготавливаемым из листьев кустарника кока. При приеме кокаина возникает чувство прилива энергии, вазомоторного возбуждения, отмечаются

бледность кожных покровов, сердцебиение, одышка. При длительном употреблении возникают астенизация, суетливость, раздражительность, слабоумие, наступает преждевременное старение организма. Похожим действием обладают амфетамин, фенаптин, фенамин, «экстази» и другие. Они вызывают чувство повышенной работоспособности, бодрости, что способствует быстрому привыканию к применяемому препарату. При длительном применении развиваются психозы, раздражительность, агрессивность.

Наркомании могут развиваться и при приеме галлюциногенов (диэтиламид лизергиновой кислоты, или LSD-25), обладающий чрезвычайно высокой активностью. Его употребление вызывает психические расстройства, чаще – зрительные галлюцинации, предмет меняет очертание, размеры, окраску. В отдельных случаях может возникать непредсказуемое поведение.

Нарушения в организме при разных видах наркоманий

При употреблении наркотических препаратов вначале к ним происходит адаптация организма. Соответственно, меняется обмен веществ, довольно быстро проявляется существенное повреждающее действие наркотиков.

В динамике наркоманий выделяют три стадии:

1) начальная (адаптации, неврозоподобная, неврастеническая):
   – измененной реактивности;
   – психической зависимости;
2) стадия физической зависимости (наркоманическая);
3) стадия истощения.

1. Стадия психической зависимости (неврастеническая стадия). Характеризуется повышенной раздражительностью, расстройством сна, быстрой утомляемостью и другими нарушениями, в первую очередь со стороны ЦНС. Возникает явление толерантности, что вызывает необходимость увеличения дозы.

В первой, начальной стадии наркомании (адаптации) выделяют 2 синдрома:

– синдром измененной реактивности;
– синдром психической зависимости.

Синдром измененной реактивности характеризуется появлением негативных эффектов (тошнота, рвота, зуд, головокружение, горечь во рту).

Затем развивается адаптация. Развивается толерантность к приему наркотика. Появляются двигательное возбуждение (желание бегать, прыгать, танцевать), повышается чувствительность к внешним раздражителям, появляется состояние дурмана (иллюзии, галлюцинации), нарушаются представления о времени и пространстве, ослабляется контроль за поведением, полностью нарушается контакт с окружающим миром – возникает состояние экстаза (ekstasis – исступление)

Синдром психической зависимости – неодолимое влечение к приему наркотиков с целью избегания нарушений психики, дискомфорта из-за прекращения его использования.

2. Стадия физической зависимости (наркоманическая стадия). В этой стадии развивается *абстинентный синдром (синдром отмены)*. При внезапном прекращении приема наркотика у пациента развиваются психическое беспокойство, страх, дрожание рук, судороги, галлюцинации.

3. Стадия истощения. Это конечная стадия развития наркомании, для которой характерно снижение толерантности к веществу, вызвавшему наркоманию. Нарушаются функции и структура внутренних органов, возникают миокардиодистрофия, гепатит, грубые нарушения ЦНС.

Таким образом, наркомания – опасное для здоровья явление, ведущее к деградации психики, необратимым повреждениям органов и систем и резкому укорочению продолжительности жизни.

Токсикомании

Патологическое влечение к приему веществ, не включенных в группу наркотиков, *в том числе и лекарственными веществами* называют **токсикоманией**.

Токсикомании развиваются при здоупотреблении:

1) психофармакологическими средствами (антидепрессанты, транквилизаторы):
2) снотворными препаратами (барбитураты);
3) стимуляторами ЦНС (кофеин (в кофе), эфедрин);

4) вдыхании паров синтетических лаков, нитрокраски, органических растворителей, пятновыводителей, очистителей, клея и др.

Токсикомании по механизму возникновения близки к наркоманиям с социальной точки зрения – взаимотрансформируемы.

Организм человека непрерывно адаптируется к изменениям внешней и внутренней среды. При этом наряду с физиологической зависимостью может формироваться патологическая форма зависимости от факторов внешней среды, приводящая к развитию болезненного состояния. Различают токсикомании, вызывающиеся лекарственными препаратами, в их числе снотворные (барбитураты и др.), стимуляторы нервной системы, к которым можно отнести прием в больших количествах кофе и чая (чифир). Получило распространение, особенно среди детей, восприятие запахов лака, клея, нитрокраски, органических растворителей и др. Эти вещества в первую очередь оказывают специфическое действие на ЦНС.

При длительном применении нервные клетки изменяют обмен веществ и воспринимают данное вещество как необходимое. У пациента возникает благодушие, чувство положительно оцениваемого иллюзорного ощущения. Однако эти вещества оказывают и токсическое действие на нервные клетки, что может привести к развитию неврастении и других заболеваний.

Причины наркоманий и токсикоманий:

1) использование наркотических веществи с немедицинской целью веществ для получения состояния психического комфорта, эйфории.

2) для избежания дискомфорта, плохого самочувствия.

3) вынужденное или неправильное использование наркотических и других эффектов психотропных лекарственных веществ с медицинской целью для лечения прогрессирующих и хронических заболеваний.

Патогенез наркоманий и токсикоманий

Наркотические и токсические вещества вмешиваются в обмен нейромедиаторов: кокаин тормозит обратное поглощение в синапсах норадреналина и дофамина, с чем связано их длитель-

ное действие и стимулирующее действие на психику, амфетамин усиливает выделение норадреналина и дофамина в синапсах, другие активируют ферменты, определяющие их синтез. Более высокие концентрации медиаторов влияют на регуляцию активности нервных клеток, изменяют в них обмен веществ.

Вторая стадия наркомании (физической зависимости, «наркоманическая»). Характеризуется развитием абстинентного синдрома (abstinentia – воздержание), возникающего при прекращении приема наркотика, который характеризуется комплексом вегето-соматических, неврологических и психических нарушений:

1) вегето-соматические нарушения включают: озноб, повышенная потливость, тахикардия, диспепсия, мышечная слабость, головная боль, расширение зрачков, артериальная гипертензия, сухость слизистых;

2) неврологические нарушения включают тремор рук, судороги;

3) психические нарушения включают страх, бред, галлюцинации, безудержные фантазии очерствление, деградация личности).

Третья стадия «истощения» проявляется грубыми расстройствами ЦНС и периферической нервной системы, органическим поражением внутренних органов (миокардиодистрофия, гепатит).

Влияние алкоголя на организм

Алкоголь (этиловый спирт) – естественный продукт брожения углеводов, является эндогенным метаболитом и самым распространенным наркотиком в странах Запада.

Он входит в состав клеточных мембран. Средняя концентрация в плазме крови здорового человека – 0,02-0,4‰ (**0,002-0,04%).** При приеме алкоголя 90% его окисляется в печени до ацетальдегида, который в 100-200 раз токсичнее этанола. Алкоголь обладает калоригенным действием. При окислении 1 г этанола выделяется 7 ккал энергии.

Метаболизм этанола

Основным местом метаболической трансформации этанола является печень. Этанол дегидрируется алкогольдегидрогеназой

в этаналь (ацетальдегид), а затем альдегиддегидрогеназой переводится в ацетат. Уксусная кислота в реакции, катализируемой ацетат-КоА-лигазой (тиокиназой) в присутствии АТФ, превращается в ацетил-КоА (ацетил-СоА). Наряду с цитоплазматической алкогольдегидрогеназой в метаболизме этанола принимают ограниченное участие каталаза и «индуцибельная» микросомальная алкогольоксидаза.

Скорость трансформации этанола в печени лимитируется главным образом активностью алкогольдегидрогеназы. Другим лимитирующим фактором является наличие $НАД^+$. «Энергетическая ценность» этанола составляет 29,4 кДж/г (7 ккал/г). Поэтому алкогольные напитки обеспечивают организм значительной частью энергоресурсов (особенно при алкоголизме).

Механизмы токсического действия алкоголя:

– мембранотропное действие (разжижение мембран, повышение их проницаемости, изменение активности ферментов);

– денатурирование белков (алкоголизация нерва (чаще тройничного при его невралгии для устранения мучительных болей);

– изменение метаболизма: угнетает углеводный и белковый обмен, повышает синтез жиров, способствует дефициту витаминов В, С, РР, К и др.;

– способствует образованию кетоновых тел, оказывающих токсический эффект;

– спосособтсвует накоплению ацетальдегида (в 100-200 г токсичнее ацетальдегида);

– при взаимодействии с норадреналином и дофамином образует тетраизохинолины, с производными триптофана – β-карболины, обладающих галлюциногенной активностью и играющих роль в развитии «похмельного» и абстинентного синдромов.

Алкоголь вызывает гибель слизистой желудка, в результате чего снижается секреция, оказывает тератогенный эффект (умственное недоразвитие, тяжелые хронические заболевания у потомства). Наиболее чувствительны к нему 3 и 8-я недели беременности.

Алкогольное опьянение

Алкогольное опьянение – острое отравление организма алкоголем. Оно связано с интоксикацией алкоголем.

Среди тканей, особенно чувствительных к токсическому действию алкоголя, одно из первых мест занимает ЦНС. Действие больших количеств этанола напоминает действие наркотика, что можно объяснить прямым воздействием этанола на мембраны нейронов.

Эффекты алкоголя на центральную нервную систему:

1) эйфорический (при приеме небольших доз алкоголя)

2) наркотический

Основу эмоциональных и психологических расстройств, вызываемых алкоголем составляет нарушения нейромедиаторых механизмов мозга. Эйфорический эффект связан с ослаблением торможения и стимуляцией выработки эндогенных морфинных препаратов, ингибицией тормозной ГАМК-ергической системы. Характеризуется повышением настроения, ощущением прилива сил, расторможенностью, снижением критического отношения к себе. Снижается напряжение, тревога, возникает ложное ощущение удовлетворенности и радости, происходит утрата контроля поведения.

При опъянении средней и тяжелой степени проявляется наркотический эффект: угнетается возбуждение вначале в коре и подкорковых образованиях. Угнетается условно-рефлекторная деятельность: появляется сонливость, малоподвижность, спутанность сознания и его утрата.

При угнетении продолговатого мозга возникают нарушения функционирования внутренних органов (сердца, почек, печени, легких и т. д.) из-за его способности угнетать дыхательный центр и вызывать остановку дыхания. Алкоголь непригоден для наркоза, вызывает угнетение дыхательного центра.

При его употреблении повышается теплоотдача, приводящая к переохлаждению организма.

Наступление наркотической фазы связано с истощением количества опиатных рецепторов и повышением активности энкефалиназы, что снижает содержание энкефалинов, серотонина, уменьшает синтез ацетилхолина.

Стадии алкогольного опьянения

Степени тяжести алкогольного опьянения:

легкая степень – концентрация алкоголя в крови 0,3-1,5‰ (0,03-0,15%);

средняя степень – 1,5-2 ‰ (0,15-0,2%);

тяжелая степень – 3-5 ‰ (0,3- 0,5%);

смертельная доза – свыше 6-8‰ (0,6-0,8%).

Легкая степень опьянения – концентрация алкоголя в крови 0,3-1,5 промилле.

Для опьянения легкой степени характерно улучшение настроения, с возникновением чувства бодрости, удовлетворенности собой и окружающими. Возникает желание говорить, происходит оживление мимики, движения становятся размашистыми, речь – быстрой и громкой. Лицо краснеет, либо бледнеет, повышается аппетит, снижается ЧСС, возникает половое влечение. Человеку кажется, что возможности стали большими, однако ему трудно сосредоточиться, он легко отвлекается, мышление хаотично и непоследовательно, появляются поверхностные суждения, снижается количество и качество выполняемой работы, пропадает точность действий, затормаживается реакция, повышается число ошибок. Снижается требовательность к себе, развивается сон, воспоминания полностью сохраняются.

Расширяются поверхностные сосуды, усиливается теплоотдача. При избытке теплообразования температура становится ниже нормы, в связи с чем увеличивается риск охлаждения и замерзания.

Опьянение средней степени (1,5–2%)

Период характеризуется появлением продолжительных состояний явного раздражения, недовольства, обиды, неудовлетворенности, непредсказуемостью поступков, переоценкой возможностей.

Растормаживаются двигательные реакции, нередко вступают в драки, наносят физические увечья себе и другим, совершают другие нелепые, некрасивые поступки.

Снижается слух, речь становится громкой, развивается дизартрия.

Происходит замедление мыслительных процессов, содержание мыслительных образов упрощается.

Увеличивается частота неврологических расстройств: снижаются сухожильные рефлексы, происходит потеря равновесия, нарушается реакция зрачков на свет, искажается почерк, появляется тошнота и рвота.

Глубокий сон, после которого развивается слабость, развивается вялость, угнетенное настроение.

Тяжелая степень алкогольного опьянения (содержание алкоголя в крови составляет более 3-5 г/л).

Характерно развитие алкогольнрй комы с предшествующим развитием различных неврологических симптомов: полной потерей равновесия, невозможностью стоять, ходить, развитием резкой мышечной слабости, обеднением мимики, нарушением речи.

Возникают вестибулярные расстройства: головокружение, тошнота, рвота, угнетение дыхания, повышение ЧСС, похолодание конечностей, снижение температуры. Возникают припадки типа эпилепсии, непроизвольное отхождение мочи и кала, наблюдается отсутствие сознания от нескольких часов до нескольких суток, наблюдается алкогольная амнезия – забывают все, что с ними было.

Синдром зависимости от алкоголя (алкоголизм)

Длительный прием больших доз алкоголя приводит к развитию синдрома зависимости от алкоголя (алкоголизма) – патологическое влечение к спиртным напиткам. Характеризуется развитием абстинентного «похмельного синдрома» при прекращении употребления алкоголя, развитием стойких соматоневрологических и психических расстройств.

Выделяют следующие три стадии развития синдрома зависимости от алкоголя:

– формирования психической зависимости;
– формирования физической зависимости;
– энцефалопатическая.

В стадию ***психической зависимости*** повышается количество ферментов, участвующих в окислении этанола, повышается резистентность к алкоголю и одновременно проявляется неодолимым влечение к спиртным напиткам и повышением переносимости или толерантности к алкоголю с утратой чувства меры. Теряется контроль за количеством принятого алкоголя, возникает амнезия. Общее состояние пациентов остается удовлетворительным, их обычно относят к «бытовым пьяницам». Возникают соматоневрологические расстройства. Возникают обратимые

нарушения ЦНС и внутренних органов, трудоспособность не нарушена.

При продолжающемся приеме алкоголя наступает ***стадия физической зависимости***. Она близка по течению соответствующей стадии наркомании (см. наркомании). У пациента наблюдаются озноб, тремор рук, пальцев, судороги, психические нарушения, галлюцинации. Описаны случаи смерти во время данного синдрома при явлениях в основном тканевой гипоксии. Дезинтоксикация и даже дача небольших количеств алкоголя в значительной степени улучшают общее состояние пациента.

Характеризуется максимальной толерантностью к алкоголю, возникновением запоев, появлению абстинентного синдрома (необратимыми расстройствами психики, нервной системы, соматическими расстройствами (гастрит, панкреатит, жировая дистрофия и цирроз печени).

В дальнейшем наступает ***энцефалопатическая*** (третья) стадия алкоголизма. Характеризуется снижением толерантности к алкоголю (опьянение возникает от небольших доз), органическими поражениями ЦНС и внутренних органов, развитием полиневропатии, дегенерации нервов, возникновением чувства ползания мурашек, онемением, болями, судорогами, параличами, снижением болевой чувствительности, резкой слабостью. Характеризуется максимальным влечением к алкоголю, утяжелением течения похмельного синдрома, деградацией личности, возникновением амнезии при небольшой дозе, полной потерей трудоспособности, социальной дезадаптацией.

Происходит уменьшение массы мозга с ослаблением кратковременной памяти и других когнитивных процессов, которое проявляется в дефиците абстрактного мышления, при решении зрительно-пространственных задач, нарушениях концептуальных оценок, амнестических расстройств (синдром Корсакова) с изменениями преимущественно в подкорковых структурах мозга, характерны нарушения оперативной и кратковременной памяти, алкогольной деменции. При алкогольной деменции резко снижаются интеллектуальные способности, нарушаются память, абстрактное мышление и другие высшие функции мозга – отмечаются некоторые изменения характера речи и активного внимания,

поведения. Из-за нарушений в коре мозга происходит деградация личности.

Возникают цирроз печени, хронический панкреатит.

Патогенез. При приеме алкоголь в первую очередь действует на билипидный слой мембран, вызывает их разжижение (флюидизацию), усиливает их проницаемость, нарушает активность мембраносвязанных ферментов, нарушается гомеостаз. Организм активирует защитные реакции. В мембранах клеток увеличивается количество насыщенных жирных кислот, холестерина и других веществ, повышающих устойчивость мембран к действию алкоголя, тормозится их «флюидизация». Это способствует возникновению у пациентов высокой толерантности к алкоголю. В то же время мембраны становятся более ригидными и менее устойчивыми, в частности к механическим факторам при других заболеваниях.

Механизмы развития патологического влечения к алкоголю

Патологическое влечение к алкоголю характеризуется изменением мимики (преимущественно при воспоминании о спиртных напитках), перемены в настроении, возникновении нервозности, понижении настроения, рефлекторного повышения слюноотделения, глотательных движений, чувства сосания или сжимания в желудке. Все мысли при этом направлены на алкоголь, обдумывание плана выпивки, видятся во сне сцены пьянства.

Синдром «похмелья» характеризуется дрожанием рук, психическим возбуждением, страхами, неумением сосредоточиться. Он связан с изменением обмена катехоламинов, образованием ацетальдегида, снижением синтеза эндогенных наркотиков (эндорфинов, энкефалинов). Недостаток норадреналина восстанавливается при приеме некоторых доз алкоголя, что временно устраняет симптомы, однако активация ферментов, разрушающих биологически активных веществ (БАВ) и снижение рецепторов создает еще больший дефицит. При этом снижается физическая и умственная работоспособность, ухудшается концентрация внимания, появляется дрожь в конечностях.

Патологически неудержимое стремление к приему алкогольных напитков в настоящее время связывают с возникновени-

ем тканевой гипоксии при отсутствии в клетке высокой концентрации алкоголя.

Из органов наиболее сильно страдают печень, ЦНС, поджелудочная железа, сердце. Печень при алкоголизме выполняет большую работу по окислению этанола и в то же время страдает от действия его и ацетальдегида. Это в конечном итоге приводит к развитию цирроза печени.

Значительная часть этанола концентрируется в мозге, который более чем другие органы чувствителен к гипоксии, что может приводить к развитию энцефалопатии с нарушением функции жизненно важных центров (сердечно-сосудистого, дыхательного и др.). Может возникнуть кардиомиопатия.

Глава 9

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Гормон (греч. hormao – побуждать, приводить в действие) – биологически активное вещество, циркулирующее в жидких средах организма и оказывающее специфическое влияние на определенные клетки-мишени. К органам и клеткам, синтезирующим гормоны, относятся эндокринные железы**:** гипофиз, надпочечники, эпифиз, щитовидная железа, паращитовидные железы и эндокринные клетки органов и тканей: гипоталамуса, поджелудочной железы, ЖКТ, почек, яичка, яичника, лёгких, сердца, тимуса, жировой ткани.

Химическая структура гормонов: полипептиды (инсулин), стероиды (альдостерон, кортизол), гликопротеины (ТТГ, ГК: кортизон, кортикоиды, СТГ, АКТГ), производные аминокислот (тирозин, катехоломины), простагландины.

Гормоны в организме играют следующую роль: интеграция функций физиологических систем органов и тканей; регуляция метаболизма, структуры, функции органов и тканей; регуляция физического, психического, полового развития. Возниковение гормонального дисбаланса приводит к заболеваниям – эндокринопатиям.

Основные причины эндокринных расстройств:

– нарушение центральной регуляции эндокринных функций;

– нарушение биосинтеза и секреции гормонов;

– периферический (внежелезистый) механизм – нарушение транспорта, метаболизма и реализации биологического действия гормонов.

Гипоталамо-гипофизарная система – регулятор функции эндокринных желез – трансгипофизарный путь регуляции. Ее основное назначение – осуществление связей между гипоталамусом, гипофизом и периферическими эндокринными железами. В мелких нейросекреторных клетках гипоталамуса происходит выработка пептидных гормонов, которые регулируют функцию

железистых клеток аденогипофиза. Гормоны, стимулирующие синтез и высвобождение гормонов гипофиза, называют *либеринами*, а тормозящие эти процессы – *ингибирующими гормонами*, или *статинами*. Гормоны из гипофизотропной зоны гипоталамуса поступают в аденогипофиз через воротные вены гипофиза.

Таблица 9.1. – Классификация эндокринопатий

Классификации	Виды эндокринопатий
Инкреторная активность железы	а) гиперфункциональная (чрезмерно высокая инкреция); б) гипофункциональная (чрезмерно низкая инкреция); в) дисфункциональная (качественное изменение инкреции)
Распространенность процесса	а) моногландулярная (поражение одной железы); б) плюригландулярная (множественное поражение желез)
Вовлечение гормонов железы	а) тотальная (нарушение выработки всех гормонов железы); б) парциальная (изолированное нарушение секреции того или иного гормона)
Изменение продукции гормона железой или нарушение периферического эффекта	а) абсолютная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (низкая или высокая продукция гормона железой); б) относительная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (секреция гормонов нормальная, но нарушен периферический эффект); в) относительно-абсолютная недостаточность или избыточность гормонального эффекта (одновременное наличие обоих компонентов)
Уровень повреждения	а) первичная (поражение самой железы); б) вторичная (нарушение функции железы, связанное с поражением адено-гипофиза); в) третичная (нарушение функции железы, связанное с поражением гипоталамуса)

Синтез гормонов в гипофизе и периферических органах происходит по принципу отрицательной и положительной обратной связи (рис. 9.1).

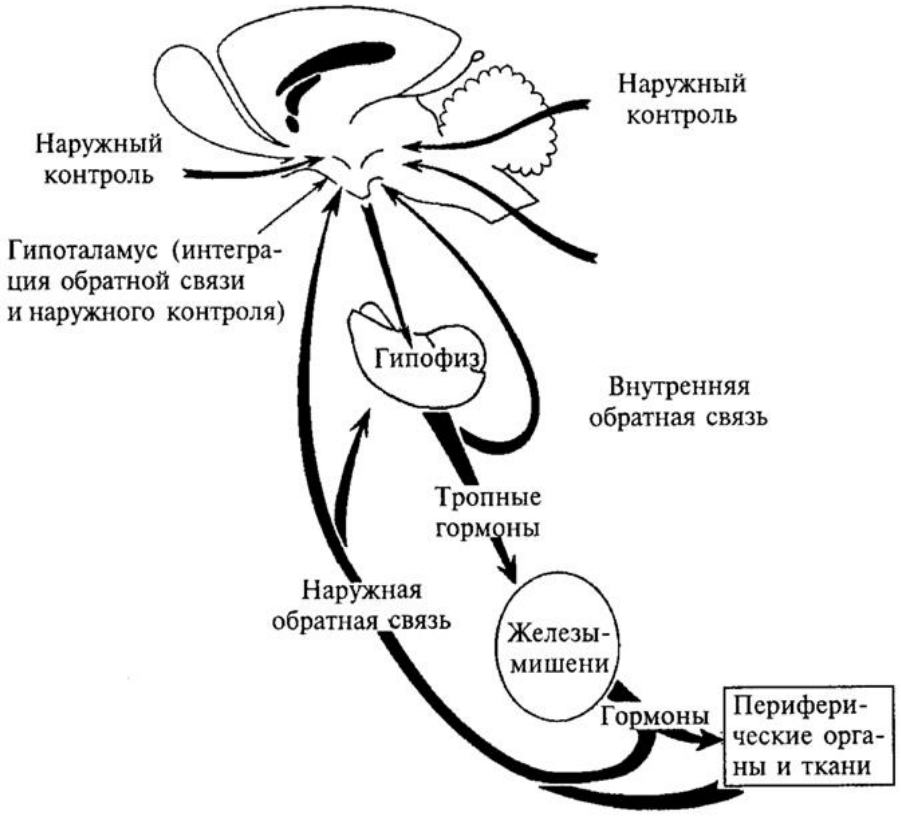


Рисунок 9.1. – Общая схема регуляции эндокринной системы организма по принципу «обратной связи»

Патология гипофиза

Патология гипофиза может проявлятся в виде увеличения его функции (гиперпитуитаризм) и снижения (гипопитуитаризм). К наиболее частым видам гиперпитуитаризма относятся гипофизарный гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга), гигантизм, акромегалия, синдром гипофизарного преждевременного полового развития (центральный, вторичный гипергонадизм), гиперпролактинемия (синдром персистирующей лактореи-аменореи).

Болезнь Иценко-Кушинга – гиперпродукция адренокортикотропного гормона, стимулирующего образование глюкокортикоидов в коре надпочечников.

Гипофизарный гигантизм развивается в результате гиперпродукции саматотропного гормона (СТГ) в период до полового

созревания: рост выше нормального, спланхномегалия, гипотония, гипотрофия мышц, гипергликемия, гипогенитализм, расстройства психики.

Проявления акромегалии обусловлены гиперпродукцией соматотропного гормона после полового созревания, который стимулирует рост мезенхимальных тканей, что приводит к непропорциональному увеличению носа, ушных раковин, нижней челюсти, пальцев рук и стоп ступней. Акромегалия сопровождается половыми расстройствами, расстройствами психики, парестезиями.

К наиболее частым причинам недостаточности аденогипофиза (гипопитуитаризма) относятся: деструкция, ишемия, кровоизлияние, воспаление, туберкулёз, сифилис, послеродовые некрозы, пороки развития, гипотрофия/гипоплазия, генетические дефекты.

Основные проявления тотального гипопитуитаризма (пангипопитуитаризма): полигормональная недостаточность в результате дефицита гормонов:

– соматотропина (СТГ) – снижение массы тела, изменение кожи, костные дистрофии;

– тиреотропина (ТТГ) – гипофизарный гипотиреоз;

– адренокортикотропина (АКТГ) – гипофизарный гипокортицизм;

– гонадотропинов – евнухоидизм, женский инфантилизм, гипофизарное ожирение, адипозогенитальная дистрофия.

Пангипопитуитаризм сопровождается нейросоматическими расстройствами, проявляющимися гипотермией, нейровегетативными расстройствами, повышением внутричерепного давления, а также психическими нарушениями – апатия, депрессия, расстройства психики.

Заболевания гипофиза проявляются до периода полового созревания гипофизарной карликовостью. Гипофизарная карликовость (нанизм) – следствие снижения содержания СТГ, сопровождается низким ростом (менее 130 см), преобладанием размеров туловища над конечностями, половым недоразвитием, бесплодием, инфантилизмом поведения, снижением памяти и умственной работоспособности без психических нарушений.

Дефецит или избыток гормонов аденогипофиза, вырабатываемых базофильными клетками, приводит к гипофункции периферических эндокринных желёз центрального генеза (АТПГ, ТТГ, ГТГ).

Патология надпочечников

Гормоны коры надпочечников обеспечивают в организме функционирование углеводного, липидного, белкового водно-электролитного обмена; регуляцию половой функции, артериального давления, функции ЦНС, реакции организма на стресс; формирование воспалительной реакции; увеличение секреции соляной кислоты и пепсина. Глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез в печени, уменьшают проницаемость мембран для глюкозы, гипергликемию, глюкозурию вплоть до развития стероидного диабета. В липидном обмене перераспределяют подкожную жировую клетчатку по кушингоидному типу вследствие того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса – липогенез. Глюкокортикоиды в избытке угнетают синтез белка, усиливают процессы катаболизма, особенно в коже, в мышечной и костной ткани. Это проявляется исхуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями (полосы растяжения) на коже, кровоизлияниями, замедлением заживления ран. Как следствие распада белкового матрикса костей и гипокальциемии развивается остеопороз. Глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют его выходу из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате развивается гипокальциемия и гиперкальциурия. Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II, уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда.

Глюкокортикоиды угнетают все фазы воспаления, независимо от вызвавшей его причины (противовоспалительное действие). Ингибируют фосфолипазу-A_2 и образование простагландинов и лейкотриенов, угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, вызывают лимфоцитопению,

моноцитопению и эозинопению (иммуносупресивный эффект). Стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

Повышение продукции глюкокортикоидов на уровне патологии надпочечников (синдром Иценко-Кушинга) характеризуется снижением противоинфекционной устойчивости, артериальной гипертензией, избыточным отложением и перераспределением жира на теле, мышечной слабостью, остеопорозам, гипергликемией (стероидный диабет), “полосами растяжения” на коже живота, бедрах, плечах, молочных железах).

Врожденная вирилизующая гиперплазия коры надпочечников, а также гормонально-активная опухоль андростерома являются причиной развития адреногенитального синдрома, основные проявления которого – у девочек вирилизация, маскулинизация, гирсутизм, раннее половое созревание у мальчиков. У женщин адреногенитальный синдром часто приводит к аменорее, атрофии матки, молочных желез, к телосложению по мужскому типу, облысению, поведенческим отклонениям:

– надпочечников (центральный, вторичный, гипо-или гиперкортицизм);

– щитовидной железы (центральный, вторичный, гипо-или гипертиризм);

– половых желёз (центральный, вторичный, гипо- или гипогонадизм).

Острая надпочечниковая недостаточность вследствие дефецита важнейших гомеостатических гормонов проявляется: гипотензией, гипогидратаций организма, недостаточностью кровообращения, коллапсами, обмороками, приводя к летальному исходу.

Причинами хронической надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона) являются туберкулёзное поражение надпочечников, опухоли или метастазы в надпочечники, иммунная аутоагрессия, амилоидоз надпочечников, опухоли, кровоизлияния, дефецит АКТГ вследствие ишемии гипоталамуса или гипофиза.

Основные проявления хронической надпочечниковой недостаточности: мышечная слабость, утомляемость, артериальная гипотензия, полиурия, гипогидратация организма, гемоконцентрация, нарушение полостного и мембранного пищеварения,

гиперпигментация кожи (бронзовая болезнь) и слизистых, уменьшение оволосения тела.

Люди с хронической надпочечниковой недостаточностью более поддвержены воздействию стресса с развитием стресс-индуцированной патологии.

Патология щитовидной железы

Главные гормоны щитовидной железы – производные тирозина – тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3). Тиреоидные гормоны обладают физиологическими и метаболическими эффектами.

Физиологическое действие: активация симпато-адреналиновой сиситемы (САС), стимуляция сердечно-сосудистой системы (ССС), активирующее влияние на ЦНС, стимуляция гемопоэза, усиление выделения желудочного сока и повышение аппетита, в перинатальном периоде – повышение теплопродукции (калоригенный эффект), обеспечение морфогенеза ЦНС.

Метаболическое действие: стимуляция основного обмена потребления O_2 (особенно в сердце, печени, почках, мышцах, коже), в физиологических концентрациях гормоны оказывают анаболическое действие на обмен белков, в повышенных концентрациях – катаболический эффект, повышение мобилизации жира из депо, липолиза и окисления жиров, уменьшение липогенеза из углеводов, увеличение утилизации холестерина и выделения его с желчью, снижение содержания холестерина в крови, увеличение всасывания углеводов в кишечнике и гликогенолиза, уменьшение синтеза гликогена.

Заболевания щитовидной железы сопровождаются повышением (гипертиреоз) и снижением ее функции (гипотиреоз).

Причинами гипертиреоза могут быть диффузный токсический зоб, узловой зоб, продуцирующий T_3, T_4, аденома щитовидной железы, тиреоидиты, опухоли из тиреоидной ткани, продуцирующие T_3 и T_4.

Патогенетической основой тиреотоксикоза являются избыточность эффектов тиреоидных гормонов при развитии разных заболеваний.

Диффузный тиреотоксический зоб (Базедова болезнь, или болезнь Аейва) – это аутоиммунное заболевание с наследственной

предрасположенностью. Из-за изолированного дефекта иммунного надзора организма иммунокомпетентные Т-лимфоциты, реагируя с аутоантигенами щитовидной железы, стимулируют образование аутоантител (тиреостимулирующий АТ). Аутоантитела оказывают стимулирующее действие на клетки, ведут к гиперпродукции и гипертрофии железы, тогда как при других аутоиммунных заболеваниях аутоантитела оказывают блокирующее действие либо связывают антиген. Наиболее изученным является длительно действующий стимулятор ЩЖ — LATS (Long active thyroid stimulator), – относится к иммуноглобулинам класса IgG.

В основе **узлового гипертиреоидного зоба** лежит доброкачественная опухоль – аденома. В секреторной ткани щитовидной железы образуется локальный очаг неконтролируемой обычными механизмами пролиферации тироцитов. Такие очаги постепенно, в течение длительного срока, возникают в разных участках железы и, отличаясь по своим биологическим особенностям (в основном по скорости роста), достигают разных размеров, образуя многоузловой гипертиреоидный зоб.

Наиболее характерные признаки нарушения нервной системы при тиреотоксикозе – повышенная нервная и психическая возбудимость, расстройства сна, неуравновешенность, раздражительность, чувства немотивированного беспокойства, тревоги, нарушения концентрации и последовательности мыслей, повышенная нервно-мышечная возбудимость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются тахикардия, аритмии, увеличение систолического и снижение диастолического АД, гипертрофия левого желудочка, миокардиодистрофии, кардиосклероз, синдром «тиреотоксическое сердце». У 95-98% пациентов снижается масса тела. Со стороны глаз характерны тиреотоксические симптомы, а также экзофтальм.

В основе **гипотиреоза** лежит недостаточность функции щитовидной железы (первичный, тиреопривный), встречается чаще, вторичный, в основе которого лежит патология передней доли гипофиза. Основные клинические формы тиреотоксикоза – микседема и кретинизм. Слизистый отек при микседеме связан с отложением гликопротеидов в дерме кожи и в строме внутренних органов. Для миксидемы характерно ожирение из-за дефицита

жиромобилизирующего действия тиреоидных гормонов, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, медлительность, сонливость и др.). В раннем детском возрасте недостаток тиреоидных гормонов приводит к развитию кретинизма, проявляющемуся умственным недоразвитием, а также низким ростом и диспропорциональным развитием скелета.

Типовые формы патологии эндокринной функции половых желез включают:

– нарушение половой дифференцировки;

– расстройства полового развития девочек и половой функции женщин;

– нарушения полового развития мальчиков и половой функции мужчин.

Расстройства полового развития у женщин – это преждевременное половое созревание девочек или задержка полового развития, гипофункция или гиперфункция яичников у женщин.

Основными причинами первичного гипогонадизма у девочек являются: наследуемая или врожденная недостаточность яичников, дисгенезия яичников, синдром Шерешевского-Тернера, мутация генов, кодирующих ферменты синтеза половых гормонов. У женщин проявляется нарушениями менструального цикла, аменореей, бесплодием. У мальчиков нарушения полового созревания проявляются преждевременным половым развитием или его задержкой, тестикулярной недостаточностью – у мужчин. Характерными проявлениями преждевременного полового созревания мальчиков могут быть вирилизация, низкий рост, повышенный уровень андрогенов в крови.

Глава 10

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Центральный орган гомеостаза – почки. В результате их деятельности поддерживается объем воды в организме и постоянство осмотического давления крови, ионный баланс организма и КОС. Почки осуществляют экскрецию метаболитов азотистого обмена (мочевина, мочевая кислота и др.), чужеродных веществ, избытка органических и неорганических веществ, попавших с пищей или образовавшихся в ходе метаболизма. Почки участвуют также в метаболизме белков, жиров, углеводов; регуляции кровообращения и ОЦК. Осуществляют эндокринную функцию (выработка ренина, простагландинов, кининов, эритропоэтина), принимая участие в регуляции артериального давления и эритропоэза.

Процесс образования мочи (1-2 л в сутки) начинается с фильтрации из плазмы крови воды и низкомолекулярных водорастворимых веществ. Образуется первичная моча – фильтрат плазмы, содержащий воду, небольшое количество низкомолекулярного белка, глюкозу, фосфаты, мочевину, креатинин, мочевую кислоту.

Фильтрация в клубочках происходит под влиянием фильтрационного давления (ЭФД).

$$ЭФД = (Р_{онк} + Р_{п}),$$

где $Р_{кап}$ – гидростатическое давление в капиллярах клубочков (50-70 мм рт. ст.);

$Р_{онк}$ – онкотическое давление белков плазмы (25-30 мм рт. ст.);

$Р_{п}$ – внутрипочечное гидростатическое давление в просвете капсулы Боумена-Шумлянского (15-20 мм рт. ст.), например ФД=70-(25+10)=35 мм рт. ст.

Фильтрационное давление может варьировать в пределах 25-50 мм рт. ст. В результате в сутки образуется 180 л первичной мочи.

Механизмы нарушения клубочковой фильтрации. Фильтрация уменьшается при снижении гидростатического давления при коллапсе, шоке, уменьшении ОЦК; при повышении онкотического давления выше 25-30 мм рт. ст. при дегидратации, гипопротеинемиях разного генеза; повышении внутрипочечного давления при замедлении реабсорбции жидкости, обструкции мочевыводящих путей; при снижении количества функционирующих нефронов. При снижении ЭФД ниже 50 мм рт. ст. наступает анурия.

Повышается фильтрация при увеличении гидростатического давления в капиллярах, при повышенном выбросе ренина, вазопрессина, при увеличении перфузии через почки, при понижении онкотического давления крови.

Канальцевая реабсорбция – обратное всасывание воды, глюкозы, аминокислот, солей в кровь. Обратное всасывание способствует сохранению вышеперечисленных веществ и является вторым этапом мочеобразования. За сутки у человека образуется 180 л первичной мочи, реабсорбируется около 78 л и выводится 1,5-2 л окончательной мочи.

Нарушения канальцевой реабсорбции могут быть вызваны ишемическим или токсическим повреждением клеток канальцев нефронов, генетически обусловленным дефектом ферментов, ответственных за реабсорбцию некоторых веществ, перенапряжением процессов реабсорбции из-за избытка реабсорбируемых веществ (сахарный диабет), наличием воспалительного процесса в канальцах, при венозном застое, ишемии нефрона.

Третий этап мочеобразования – экскреция. Экскреция способствует выведению из организма всех ненужных веществ (ионы водорода, калия, аммиака, сульфаниламидные препараты, антибиотки и ряд других).

Нарушение канальцевой экскреции возникает при заболеваниях почек, – нарушаются процессы секреции в канальцах и все вещества, выделяемые путем секреции, накапливаются в крови. Нарушение секреции водородных ионов приводит к изменению КОС, моча становится резко кислой. Усилению кислотности мочи способствует также уменьшение аммониогенеза. Нарушение секреции мочевой кислоты встречается как наследственный

дефект – почечная подагра. Усиленная секреция калия отмечается при избытке гормона альдостерона и при употреблении мочегонных средств, ингибиторов фермента карбоангидразы, содержащегося в эпителии канальцев. Избыток паратгормона способствует интенсивной секреции и потере фосфатов (фосфатный диабет), возникают изменения в костной системе, нарушается кислотно-основное состояние в организме.

Для оценки фильтрационной, реабсорбционной и концентрационной функции почек определяются следующие показатели: величина диуреза в дневное и ночное время, ее удельный вес, наличие примесей белка, эритроцитов и коэффициент очищения или клиренс, содержание хлоридов и мочевины.

Для выявления фильтрационной способности почек пользуются определением ***показателя очищения***. Показателем очищения, или ***клиренсом*** (от англ. «to clear» – очищать), называется объем плазмы крови, который полностью освобождается почками от данного вещества за 1 минуту. Клиренс определяют по эндогенным веществам (например эндогенному креатинину) и экзогенным веществам (инулину и др.). Эти вещества фильтруются клубочками, а обратно канальцами не всасываются (беспороговые вещества).

Исследование мочи проводят не позднее 1-1,5 ч после ее выделения. Количество мочи зависит от ряда факторов: возраст, характер питания, состояние мочевыделительной системы. По изменению суточного диуреза и ритма мочеиспускания судят о нарушении концентрационной способности почек. Увеличение суточного диуреза независимо от объема выпитой жидкости более 2 л называется ***полиурией.*** Она может быть связана как с увеличением клубочковой фильтрации, так и со снижением клубочковой реабсорбции.

Снижение суточного диуреза менее (500-800 мл) – ***олигурия.*** Развивается при снижении клубочковой фильтрации, при увеличении канальцевой реабсорбции, при затруднении оттока мочи. Полное прекращение выделения мочи или выделение менее 100 мл – ***анурия.*** Причиной может быть значительное снижение клубочковой фильтрации. Также выделяют следующие виды нарушений диуреза: ***никтурия*** – нарушение ритма (отно-

шение дневного к ночному диурезу в норме: 4/1-3/1), ***поллакиурия*** – частое отделение мочи небольшими порциями (при воспалительных процессах мочевого пузыря, уретры).

Общий анализ мочи

Цвет мочи зависит от наличия и концентрации в ней пигментов, главным образом урохрома. У здорового человека свежевыпущенная моча обычно прозрачная, соломенно-желтая или оранжево-желтая.

Таблица 10.1. – Изменение цвета мочи в зависимости от патологического состояния

Цвет мочи	Патологические состояния
Соломенно-желтый или темно-желтый	отеки, ожоги, рвота, понос, застойные отеки при сердечной недостаточности
Бледный, водянистый, бесцветный	несахарный диабет, сниженная концентрационная функция почек, прием диуретиков, гипергидратация
Желто-оранжевый	приём витаминов, фурагина
Красноватый, розовый	употребление в пищу яркоокрашенных фруктов и овощей (свеклы, моркови, черники), лекарств (антипирина, аспирина)
Красный	почечная колика, инфаркт почки
Цвет «мясных помоев»	острый гломерулонефрит
Темно-бурый	гемолитическая анемия
Черный	пароксизмальная ночная гемоглобинурия, алкаптонурия за счет гомогентизиновой кислоты, меланома
Цвет пива (желто-бурый)	паренхиматозная желтуха (вирусный гепатит)
Зеленовато-жёлтый	механическая желтуха – желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы

Нормальная моча прозрачная. Реакция мочи (pH) обусловлена концентрацией в ней свободных ионов водорода (H^+). В физиологических условиях она колеблется от 4,5 до 8,0.

Относительная плотность (удельный вес) мочи зависит от количества выделенных органических соединений (мочевины,

мочевой кислоты, солей) и электролитов – Cl, Na и K, а также от количества выделяемой воды. Относительная плотность мочи в течение суток может колебаться в широких пределах – 103-1002 и зависит от количества выпитой жидкости и диуреза. Низкая относительная плотность мочи (гипостенурия) может свидетельствовать о снижении концентрационной способности почек (снижение реабсорбции воды в канальцах почек), нередко наблюдаемой у пациентов с пиелонефритом и при хронической болезни почек. Потеря концентрационной функции приводит к выравниванию осмотического давления плазмы и мочи, это состояние называется *изостенурией*. Для изостенурии характерен монотонный удельный вес (не меняется в течение суток в пробе по Зимницкаму). Высокая относительная плотность мочи (гиперстенурия) отмечается при сухоядении, лихорадке, обильном потоотделении, при формировании отеков, при нефротическом синдроме, у пациентов с сахарным диабетом.

В моче здорового человека белок нельзя обнаружить теми методами исследования, которыми пользуются для его выявления при общем анализе (проба с сульфосалициловой кислотой – для качественного, биуретовая реакция – для количественного анализа), хотя в суточном объеме мочи в норме его содержится от 10 до 50 мг, а, по некоторым данны – до 100 мг белка. Через мембрану почечных клубочков в норме большая часть белков не проходит. Эпителий канальцев почек физиологически секретирует некоторое количество белка (белок Тамм-Хорсфалля). Протеинурия (появление в моче белка в повышенном количестве) может быть ***преренальной*** (связанной с усиленным распадом тканей или появлением в плазме патологических белков), ***ренальной*** (обусловленной патологией почек) и ***постренальной*** (связанной с патологией мочевыводящих путей). Часть белков мочи может поступать из мочеполового тракта (мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал) – содержание этих белков в моче резко повышается при инфекциях, воспалении или опухолях мочеполового тракта.

Сахар в моче здорового человека отсутствует, за исключением случаев, когда преходящая и незначительная глюкозурия может отмечаться при избыточном употреблении углеводов

с пищей (если моча для исследования берется не из утренней порции, не натощак), либо после внутривенного введения больших доз концентрированного раствора глюкозы. Во всех других случаях присутствие сахара в моче ***(глюкозурия)*** следует расценивать как патологическое явление. Наличие глюкозурии при нормальном уровне сахара в крови может быть обусловлено нарушением (снижением) реабсорбции глюкозы в проксимальных отделах почечных канальцев вследствие поражения ферментных систем канальцевого эпителия (почечный диабет), в частности при тяжелом нефротическом синдроме разного происхождения, диабетическом гломерулосклерозе, а также как осложнение глюкокортикостероидной терапии.

Билирубин – основной конечный метаболит порфиринов, выделяемый из организма. В крови свободный (неконъюгированный) билирубин в плазме транспортируется альбумином, в этом виде он не фильтруется в почечных клубочках. В печени билирубин соединяется с глюкуроновой кислотой (образуется конъюгированная, растворимая в воде форма билирубина) и в этом виде он выделяется с желчью в желудочно-кишечный тракт. При повышении в крови концентрации конъюгированного билирубина он начинает выделяться почками и обнаруживаться в моче. Моча здоровых людей содержит минимальные, неопределяемые количества билирубина. Билирубинурия наблюдается главным образом при поражении паренхимы печени или механическом затруднении оттока желчи. При гемолитической желтухе реакция мочи на билирубин отрицательная.

Уробилиноген и стеркобилиноген образуются в кишечнике из выделившегося с желчью билирубина. Уробилиноген реабсорбируется в толстой кишке и через систему воротной вены снова поступает в печень, а затем вновь вместе с желчью выводится. Небольшая часть этой фракции поступает в периферический кровоток и выводится с мочой. В норме в моче здорового человека уробилиноген определяется в следовых количествах – выделение его с мочой за сутки не превышает 10 мкмоль (6 мг). При стоянии мочи уробилиноген переходит в уробилин.

Кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты) образуются в результате усиленного катаболизма

жирных кислот. Определение кетоновых тел важно в распознавании метаболической декомпенсации при сахарном диабете.

При микроскопии осадка в моче здорового человека, взятой для исследования после тщательного туалета наружных половых органов, в норме должно быть не более 3-4 лейкоцитов в поле зрения у мужчин и 4-6 – у женщин. Значительное увеличение количества лейкоцитов в мочевом осадке (более 50 в поле зрения) свидетельствует об острой инфекции мочевыводящих путей. Незначительная лейкоцитурия может быть следствием как инфекционного, так и асептического воспаления. При очень большом количестве лейкоцитов в моче макроскопически определяется гной – ***пиурия***.

В нормальном мочевом осадке эритроциты не обнаруживаются или встречаются единичные в препарате. В слабокислой моче с нормальной относительной плотностью эритроциты сравнительной долго остаются неизмененными, сохраняя свою форму и пигмент (свежие или неизмененные). Длительное пребывание в моче низкой плотности ведет к потере пигмента, эритроциты приобретают вид бесцветных, разного размера клеток с неровными контурами и тонкой оболочкой (измененные или выщелоченные). Появление в осадке мочи выщелоченных эритроцитов зависит не от локализации патологического процесса в почках, а главным образом от pH мочи и ее степени осмолярности.

Эпителиальные клетки являются крупными ядросодержащими клетками разной формы, располагаются группами («слоями»). Различают плоские многогранные клетки эпителия мочевыводящих путей и округлые клетки эпителия почечного происхождения, не имеющие диагностического значения. Они могут попадать в мочу из любого отдела мочевого тракта и из почек.

Плоский эпителий — большие полигональные клетки с малым ядром – слущивается со стенок мочеиспускательного канала и наружных половых органов и диагностического значения не имеет.

Полиморфный эпителий мочевыводящих путей – овальные, грушевидные, «хвостатые» клетки несколько меньших размеров, но с большим ядром, чем плоский эпителий. В малом количестве

находится в моче всегда, в большом – при воспалении мочевых путей (цистит, пиелит).

Почечный эпителий – округлые или полигональные клетки, несколько больше лейкоцитов, с зернистой цитоплазмой и крупным пузырьковидным ядром. Происходит из почечных канальцев и встречается при их поражениях (нефротический синдром).

Бактерии могут выявляться в моче при ее загрязнении либо в результате инфекции мочевых путей.

Цилиндры представляют собой белковые или клеточные образования канальцевого происхождения, своеобразный «слепок» просвета канальцев. В нормальной моче цилиндры отсутствуют. Цилиндры бывают гиалиновые (свернувшийся белок – под микроскопом стекловидные), восковидные (атрофированные эпителиальные клетки – более плотные и грубые, чем гиалиновые, могут быть извитыми), зернистые (белок, покрытый остатками погибших и распавшихся клеток эпителия канальцев), эритроцитарные, лейкоцитарные. В норме клетки почечного эпителия секретируют так называемый белок Тамм-Хорсфалля (в плазме крови отсутствует), который является основой гиалиновых цилиндров.

Наиболее часто в осадке мочи встречаются оксалаты, фосфаты и ураты, кристаллы мочевой кислоты.

Исследование осадка мочи по Каковскому-Аддису применяют для точного подсчета выделения форменных элементов мочи.

Среди этиологических причин патологии почек выделяют следующие:

инфекционные причины (бактерии, вирусы, риккетсии);

неинфекционные причины:

- химические факторы (соединения свинца, сулемы, ртути, мышьяка, некоторые антибиотики, диуретики);

- физические (проникающая радиация, продукты радиоактивного распада, низкая температура, травма почек);

- биологические (противопочечные АТ, NK-лимфоциты, макрофаги, иммунные комплексы, аллергены, избыток или дефицит катехоламинов и др.).

Гломерулонефрит

Заболевание инфекционно-аллергической природы, характеризующееся воспалением клубочков почек, сопровождающееся почечными, а также внепочечными симптомами.

Этиологическим фактором гломерулонефрита является β-гемолитический стрептококк, реже бактерии и вирусы. Чаще всего является осложнением ангины, ОРВИ, скарлатины и связано с аутоиммуными повреждением сосудов мальпигиевы тельца. Различают острые, подострые и хронические формы гломерулонефрита.

Клические проявления острого гломерулонефрита: гипертензия (200-220/100-120 мм рт. ст.), азотемия, отеки, боли в пояснице, дизурические расстройства (олигурия, анурия), гиперстенурия (1024-1030), протеинурия, гематурия (выщелоченные эритроциты), цилиндрурия (гиалиновые, зернистые).

Пиелонефрит

Инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевых путей и паренхимы почек, с преимущественным поражением интерстициальной ткани, вызываемое различными микробами. Возбудителем чаще всего является кишечная палочка. Начинается как острое заболевание, которое часто через латентную, бессимптомную фазу переходит в хроническую форму, заканчивающуюся почечной недостаточностью.

Клиническое течение характеризуется признаками тяжелого инфекционного процесса. Заболевание сопровождается высокой лихорадкой, ознобом, тяжелым общим состоянием, тупыми болями в пояснице, пиурией и бактериурией, гипертензией, азотемией. Нарушение клубочково-канальцевого равновесия характеризуется преобладанием канальцевых дисфункций над клубочковыми, особенно в начальной стадии заболевания. Ухудшается концентрационная функция почек, развивается канальцевый ацидоз из-за нарушения ацидо- и аммониогенеза. Вследствие снижения канальцевой реабсорбции ионов натрия, калия и кальция развивается синдром потери солей. Комплекс симптомов, отмечаемых при гломерулонефрите, носит название нефритический синдром.

Нефротический синдром

Нефротический синдром (липоидный нефроз) – это синдром, который сопровождается следующими симптомами: протеинурия, гипопротеинемия, гиперлипидемия, отеки.

Патогенез почечных отеков:

1) нефротические (при нефрозах т. е. поражении канальцев);

2) нефритические (при нефритах – поражении клубочков почек).

Патогенез отеков при нефрозах – заболевание с поражением преимущественно канальцевого аппарата почек обусловленным увеличением проницаемости почечного фильтра для белков → альбуминурия → гипоальбуминемия → снижение онкотического давления крови → увеличение оттока воды в ткани – недостаточность обратного тока лимфы → уменьшение объема плазмы → гиповолемия → увеличение образования альдостерона и АДГ → задержка в организме натрия и воды → отеки.

Патогенез нефритических отеков связан с поражением клубочков, что ведет к нарушению в них кровообращения, увеличению выработки ренина, который увеличивает образование ангиотензина-I и II, который активирует секрецию альдостерона. Альдостерон вызывает задержку натрия и воды → гипернатриемия – через осморецепторы активирует секрецию АДГ. АДГ активирует гиалуронидазу эпителия почечных и собирательных канальцев, разрушающую гиалуроновую кислоту, стенки капилляров, повышая их проницаемость. Возникает генерализованный капиллярит – резко повышается обратная реабсорбция, вода задерживается в организме, а повышение проницаемости капилляров ведет к поступлению воды в ткани и к возникновению отека. При этом в ткани выходят не только вода, но и белки плазмы крови, что является отличительной чертой нефритических отеков.

Недостаточность функции почек

Недостаточностью функции почек – это их неспособность очищать кровь от продуктов обмена и поддерживать постоянство состава плазмы крови. Различают острую почечную недостаточность (ОПН) и хроническую болезнь почек (ХБП).

Острая почечная недостаточность может возникать при травме почек, шоковых состояниях, обтурации камнем мочевыводящих путей, массивном гемолизе эритроцитов и др.

Хроническая недостаточность характерна для конечной стадии развития ряда прогрессирующих хронических заболеваний почек с переходом в сморщенную почку (хронический диффузный гломерулонефрит, пиелонефрит, склероз сосудов почек).

В зависимости от уровня поражения *причины развития почечной недостаточности* делят на три группы факторов:

1. Преренальные причины:

– острая сосудистая недостаточность (шок, коллапс, ожог, травма, острая эмболия, «синдром раздавливания»);

– потеря больших количеств воды и электролитов при неукротимой рвоте, поносе, передозировке мочегонных веществ;

– нервно-психические расстройства: длительный стресс, психические травмы, состояния, сочетающиеся с сильной болью (рефлекторная болевая анурия);

– эндокринопатии (избыток или недостаток АДГ, альдостерона, тиреоидных гормонов, инсулина, катехоламинов).

2. Ренальные причины:

– прямое повреждение паренхимы, сосудов, компонентов межклеточного матрикса почек факторами инфекционного или неинфекционного характера;

– нарушения кровообращения в почках в виде ишемии, венозной гиперемии, стаза.

3. Постренальные причины патологии почек:

– нарушение оттока мочи по мочевыводящим путям (камни и опухоли мочевыводящих путей, их отёк, аденома простаты, перегибы мочеточника).

В течении ОПН выделяются 4 основные стадии:

– начальная;
– олигоанурическая;
– полиурическая;
– восстановительная, или стадия выздоровления.

В *олигоанурической стадии* происходят наиболее тяжелые изменения гомеостаза и развертывается вся патогенетическая цепь: гипергидратация (задержка воды в тканях); гиперкалиемия (из-за выхода из клеток большого количества калия, который в условиях ацидоза может вызвать остановку сердца – является наиболее частой причиной смерти при ОПН в эту стадию. Повышение в крови уровня фосфатов ведет к гипокальциемии и склонностям к судорогам от недостатка кальция. Развивается гиперазотемия, гипонатриемия.

Для *полиурической стадии* характерны: гипогидратация (выделение воды), осмотический диурез; гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия.

Основные показатели недостаточности функции почек: падение клиренса; азотемия; резкое уменьшение или прекращение выделения мочи (ишурия, анурия); падение удельного веса мочи (гипостенурия); фиксация удельного веса на низких цифрах (1,010-1,012) в разных суточных порциях (изостенурия), ацидоз; нарушение электролитного состава плазмы крови (гипонатриемия, гипер- или гипокалиемия, гипокальциемия и др.).

Азотемия – накопление в крови конечных продуктов остаточного (небелкового) азота, обмена (мочевины, мочевой кислоты, креатинина, аммиака, индикана). Содержание остаточного азота в крови возрастает в несколько раз, прежде всего за счет увеличения ровня мочевины (в норме (4-28 mM)). Концентрация мочевины в крови поднимается выше верхней границы нормы и достигает 50-83 ммоль/л, а концентрация ее в моче падает. Содержание креатинина в крови возрастает более 117-120 мкмоль/л (Камышников В. С.).

Происходит нарушение электролитного состава плазмы и кислотно-основного равновесия. При острой почечной недостаточности в связи с нарушением фильтрации содержание калия в крови увеличивается с 4-5 до 7,5 мэкв/л, развивается выделительный ацидоз.

Хроническая болезнь почек развивается при уменьшении количества функционирующих нефронов (до 30%) и величины почечных функций, преимущественно в результате развития

канальцевой недостаточности (понижение способности концентрировать и разводить мочу).

Этиологические факторы:

1. Первичные поражения клубочков – хронический гломерулонефрит до 30%, гломерулосклероз, вторично сморщенная почка.

2. Первичные поражения канальцев (до 30%): наследственные заболевания (наследственный дефект ферментных систем канальцев (синдром Фанкони); хроническое отравление солями тяжелых металлов – свинец, кадмий, ртуть; хроническая идиопатическая гиперкальциемия.

3. Сосудистые заболевания, ведущие к двустороннему первичному нефросклерозу или первично-сморщенной почке; злокачественная эссенциальная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий.

4. Инфекционные заболевания почек, хронический пиелонефрит, туберкулез (до 30%).

5. Обструктивные заболевания мочевых путей.

6. Коллагеновые заболевания: склеродермия, диссеминированная красная волчанка, узелковый периартериит.

7. Обменные заболевания почек: амилоидоз, подагра с мочекислой нефропатией, первичный гиперпаратиреоидизм с гиперкальциемией.

8. Врожденные двусторонние аномалии почек и мочеточников: двусторонняя гипоплазия, поликистоз почек, нервно-мышечная дисплазия мочеточников.

9. Радиационный интерстициальный нефрит.

Хроническая болезнь почек в большинстве случаев имеет необратимый прогрессирующий процесс, приводящий в терминальной стадии к развитию уремии.

Для хронической болезни почек в полиурическую стадию наиболее характерна гипокалиемия вследствие нарушения реабсорбции калия, в терминальной стадии – гиперкалиемия. Потеря натрия и других щелочных катионов (калий, кальций) ведет к ацидозу. Состояние ацидоза при почечной недостаточности обусловлено не только потерей щелочных катионов и бикарбонатов, но и задержкой кислых ионов в крови.

У пациентов развивается стойкая гипертензия (200/120 мм рт. ст. и выше), тяжелая анемия с падением числа эритроцитов до 2×10^{12}/л в 1 мм^3 и ниже, отмечается токсический лейкоцитоз со сдвигом влево.

Уремия – тяжелое клиническое проявление прогрессирующей почечной недостаточности, вызванное аутоинтоксикацией азотистыми и другими токсическими метаболитами.

В связи с задержкой в крови компанентов остаточного азота затрудняется их выход из тканей и клеток, возникают повреждения на клеточном уровне вследствие нарушения обменных процессов. Кроме того, глубокие расстройства обмена веществ в клетках (в частности центральной нервной системы) обусловлены изменением водно-электролитного баланса, осмотического давления, кислотно-основного состояния. Уремию рассматривают как клиническое проявление почечной недостаточности, она может развиться при неблагоприятном исходе острой почечной недостаточности, а также возникает в терминальную стадию хронической почечной недостаточности.

Для уремии характерны выраженные расстройства функций центральной нервной системы: сильная головная боль, апатия и сонливость, приступы возбуждения и судорог, одышка. Может наступить состояние с потерей сознания (уремическая кома). При уремии резко нарушается кровоснабжение головного мозга вследствие спазма сосудов. Гипоксия и интоксикация дыхательного центра служат причиной возникновения периодического дыхания типа Чейн-Стокса. Гипертония приобретает тяжелое течение, часто приводит к резкому снижению зрения.

В терминальной стадии почечной недостаточности развивается почечная кома, нарушения гомеостаза организма несовместимы с жизнью. Существуют разные способы борьбы с почечной недостаточностью. Для выведения из организма пациентов токсических продуктов обмена и нормализации гомеостаза используют искусственную почку (гемодиализ), рисунок 10.1. Основной ее деталью является целлофановая полупроницаемая мембрана в виде трубочек или листов, вмонтированных в камеру. Мембрана не пропускает форменные элементы крови и белки. Кровь пациента из артерии или вены протекает по камерам и

возвращается в кровеносное русло. Снаружи камеры омываются диализирующим раствором минеральных солей и глюкозы. Меняя состав диализирующей жидкости, можно управлять гемодиализом.

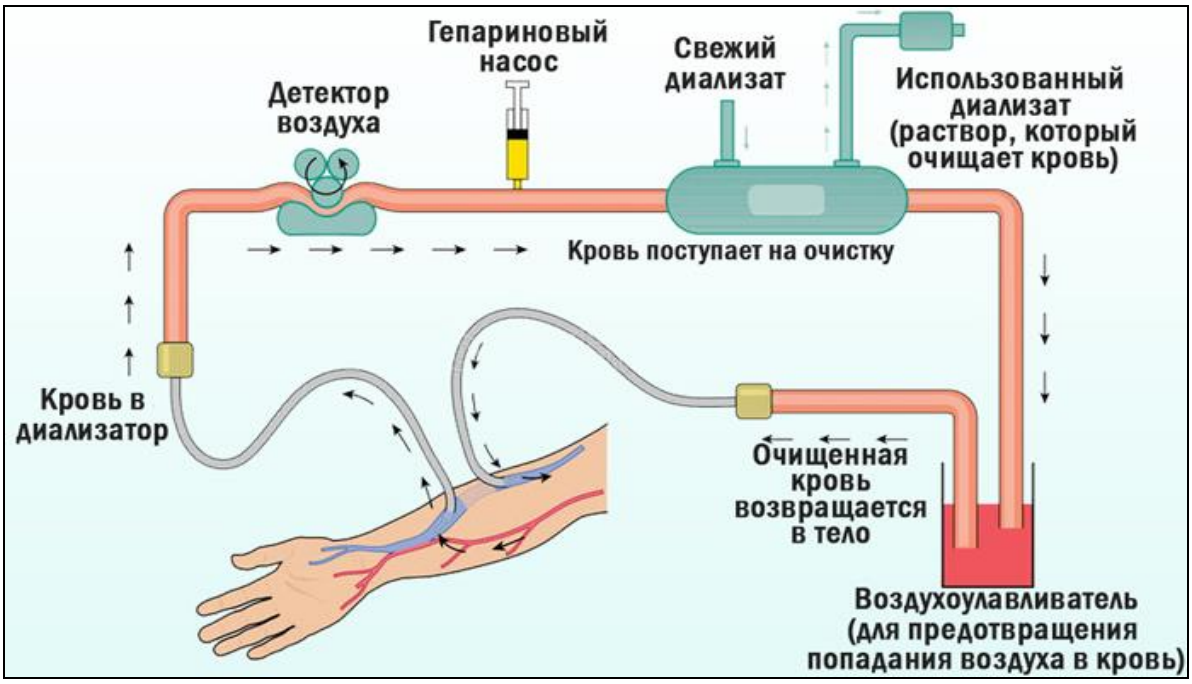


Рисунок 10.1. – Гемодиализ

Многократное применение гемодиализа при острых формах почечной недостаточности позволяет выиграть время, в течение которого почечные функции могут восстановиться.

Мочекаменная болезнь – заболевание, связанное с образованием камней в мочевыводящей системе почек. Образованию камней в почках способствует ряд факторов: нарушение минерального обмена, инфицирование мочевых путей, застой мочи, травмы почек, недостаток в пище витаминов A и D, наследственный дефект обмена веществ, изменение кислотности мочи.

Камни состоят из фосфатов (кальциевые соли фосфорной кислоты), оксалатов (кальциевые соли щавелевой кислоты), уратов (соли мочевой кислоты) и могут иметь смешанный состав. Встречаются цистиновые сульфаниламидные ксантиновые камни.

Существуют теории образования камней: кристаллизационная и коллоидная.

Кристаллизационная теория объясняет образование камней перенасыщением мочи солями и вследствие этого их кристаллизацией. Этому может способствовать снижение pH мочи, при нарушении способности почек компенсировать КОС путем ацидогенеза и аммониогенеза.

Уратные камни образуются при повышении концентрации мочевой кислоты в крови при подагре, почечной недостаточности.

Коллоидная теория заключается в том, что рост камня происходит путем отложения на нем чередующихся концентрических слоев мукополисахаридов и кристаллоидов. На белковый остов вторично накладываются кристаллы солей, таким образом могут образовываться, например, кальциевые камни.

Почечные камни и осадки в моче имеют разнообразную форму и различаются по величине. Они обнаруживаются в виде мелких песчинок или больших образований, заполняющих полость лоханки. Образование камней имеет негативные последствия, развитие гидронефроза, нефросклероза, пиелонефрита, абсцессов почки.

Глава 11

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Пищеварительная система человека осуществляет переваривание пищи (путем ее физической и химической обработки), всасывание продуктов расщепления через слизистую оболочку в кровь и лимфу, выведение непереваренных остатков. Пищеварительная система человека состоит из органов желудочно-кишечного тракта и вспомогательных органов (слюнные железы, печень, поджелудочная железа, желчный пузырь и др.).

Условно выделяют три отдела пищеварительной системы. *Передний отдел* включает органы ротовой полости, глотку и пищевод. Здесь осуществляется в основном механическая переработка пищи. *Средний отдел* состоит из желудка, тонкой и толстой кишки, печени и поджелудочной железы; в этом отделе осуществляется преимущественно химическая обработка пищи, всасывание нутриентов и формирование каловых масс. *Задний отдел* представлен каудальной частью прямой кишки и обеспечивает выведение кала из организма.

В целом к функциям пищеварительной системы относят моторно-механическую (измельчение, передвижение, выделение пищи), секреторную (выработка ферментов, пищеварительных соков, слюны и желчи), всасывающую (всасывание белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ и воды), синтез витаминов (в толстом кишечнике с участием микрофлоры) и выделительную (выведение непереваренных остатков пищи, избытка некоторых ионов, солей тяжелых металлов).

Органы пищеварения имеют тесную структурно-функциональную связь и представляют единую физиологическую систему. Именно поэтому первичное или преимущественное поражение какого-либо отдела системы пищеварения, как правило, приводит к расстройствам ее функционирования в целом. Расстройства системы пищеварения сопровождаются серьезными

последствиями, связанными с недостаточностью пластического и энергетического материала.

Этиологические факторы заболеваний желудочно-кишечного тракта подразделяют на экзогенные, эндогенные и генетические.

Экзогенные причины заболеваний: алиментарный фактор, к которому относятся: еда всухомятку, очень горячие или холодные блюда, грубая пища, злоупотребление специями и пряностями, алкоголь, недоброкачественная пища, недостаточное пережевывание пищи (торопливая еда, дефекты жевательного аппарата), а также бесконтрольный прием лекарственных средств и курение.

Эндогенные причины: наличие антрального хеликобактера (*Helicobacter pylory*), сахарный диабет, тиреотоксикоз, анемия, ожирение, гиповитаминозы, болезни почек, инфекции, болезни лёгких, протекающие с признаками тканевой гипоксии, стрессы.

К генетическим причинам аномалии развития (атрезия пищевода, прямой кишки и др.) и врожденный или наследственный дефицит пищеварительных ферментов.

Под влиянием этиологических факторов возникают изменения в деятельности разных отделов желудочно-кишечного тракта, такие как: нарушение моторики и эвакуации пищи, секреции пищеварительных соков, всасывания питательных веществ и экскреции пищеварительных остатков.

К общим проявлениям недостаточности пищеварения относят: исхудание, истощение, слабость, отеки, анемию, геморрагии, боли в костях, парестезии, периферические невриты, тетанию и др.

Нарушения аппетита

Нарушение аппетита – это субъективное ощущение, связанное с потребностью организма в качестве и количестве пищи. К ним относят *анорексию, гипорексию, гиперрексию, пролифагию, булимию и парарексию*. К основным причинам нарушений аппетита относятся острые заболевания разных органов и их систем, подавленность, а также нейро- и/или психогенные расстройства, нарушения ядер гипоталамуса.

Анорексия и гипорексия – это отсутствие и снижение аппетита. Они приводят к недостатку энергетических и пластических субстратов, необходимых для нормальной жизнедеятельности

организма и проявляются снижением массы тела, вплоть до истощения (кахексии), расстройством пищеварения, дистрофией, в тяжелых случаях – иммунодефицитом.

Гиперрексия – это патологическое повышение аппетита, что приводит к ожирению. Булимия представляет собой крайнюю степень повышения аппетита (прожорливость). Гиперрексия и булимия приводят к ожирению. Причина их развития может быть связана с разрушением вентро-медиальных или активацией вентро-латеральных ядер гипоталамуса.

Парарексия – патологически измененный аппетит – проявляется употреблением в пищу несъедобных веществ.

Расстройства пищеварения в полости рта

Расстройства пищеварения в полости рта связаны с нарушениями образования и выделения слюны (саливации), жевания и глотания пищи.

Патология слюноотделения

Слюна – прозрачная бесцветная жидкость (в норме ее объем составляет около 1 литра в сутки), выделяемая в полость рта тремя парами крупных слюнных желёз (подчелюстные, околоушные, подъязычные) и множеством мелких слюнных желёз полости рта. В полости рта образуется смешанная слюна, или ротовая жидкость, состав которой отличается от состава смеси секретов желёз, так как в ротовой жидкости присутствуют микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности и различные компоненты пищи, компоненты зубного налета и зубного камня. Слюна смачивает полость рта, способствуя артикуляции, обеспечивает восприятие вкусовых ощущений, смазывает, склеивает и размягчает пережеванную пищу, облегчая глотание. Кроме того, слюна очищает полость рта, обладает бактерицидным действием, предохраняет зубы от повреждения. Под действием ферментов слюны в ротовой полости начинается переваривание углеводов с расщеплением их на простейшие сахара.

Нарушения саливации включают гипосаливацию и гиперсаливацию.

Гипосаливация – это снижение (менее 0,5 литра в сутки), вплоть до прекращения образования и выделения слюны в полость рта.

Крайняя степень гипосаливации – ***ксеростомия***.

К причинам гипосаливации относят: поражение слюнных желёз, сдавление протоков слюнных желёз извне и/или закрытие их изнутри, гипогидратация организма, нарушения нейрогуморальной регуляции.

Последствия гипосаливации: недостаточное смачивание и набухание пищевого комка, затруднения пережёвывания и глотания пищи, стоматит, гингивит, глоссит, кариес зубов.

Гиперсаливация – повышенное (до 5-15 литров в сутки) образование и выделение слюны в ротовую полость.

Причины гиперсаливации – активация парасимпатических влияний, острые стоматиты и гингивиты, интоксикации организма, инфекции полости рта, глистные инвазии.

Последствия гиперсаливации – разведение и ощелачивание желудочного содержимого избытком слюны, ускорение эвакуации желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку, гипогидратация организма при сплевывании избытка слюны или ее стекании, мацерация уголков рта.

Патология жевания

Жевание представляет собой акт механического размельчения пищевых веществ посредством жевательного аппарата, состоящего из челюстей, зубов и жевательных мышц. Жевание пищи имеет огромное значение в пищеварении, способствуя размельчению пищи, проникновению пищеварительных соков, перевариванию и усваиванию организмом.

Причины нарушения жевания: заболевания полости рта, недостаток или отсутствие зубов, патология суставно-мышечного аппарата нижней челюсти (вывихи, перелом), привычное недостаточное пережевывание пищи.

Нарушение жевания приводит к механическим повреждениям слизистой оболочки желудка плохо пережеванной пищей, развитию гастрита или язвы, способствует недостаточному перевариванию и усвоению питательных веществ.

Расстройства глотания

К расстройствам глотания и движения пищи по пищеводу относятся дисфагии, афагия (от гр. *dys* – расстройство, *phagein* – поедать) и различные дисфункции пищевода.

Дисфагия и афагия

Дисфагия – это состояние, характеризующееся затруднениями проглатывания твердой пищи и воды, а также попаданием пищи или жидкости в носоглотку, гортань и верхние дыхательные пути.

Афагия – невозможность проглатывания твердой пищи и жидкости.

Причины дисфагии и афагии: сильная боль в полости рта из-за воспалительного процесса, патология суставов нижней челюсти и/или жевательных мышц, нарушение иннервации жевательных мышц, патологические процессы в глотке и пищеводе, психические расстройства.

К последствиям дисфагии и афагии относят: нарушения поступления пищи в желудок, аспирация пищей с последующей асфиксией.

Дисфункция пищевода

Пищевод представляет собой сплющенную в переднезаднем направлении полую мышечную трубку, по которой пища из глотки поступает в желудок. Он обеспечивает быстрое продвижение проглоченного пищевого комка в желудок без перемешивания и толчков.

Дисфункции пищевода характеризуются затруднением движения пищи по пищеводу, ее прохождения в желудок и забросом содержимого желудка в ротовую полость (рефлюкс).

Причины дисфункции пищевода: нейрогенные расстройства регуляции моторики пищевода, гуморальные нарушения, склеротические изменения и спазм пищевода.

Дисфункции пищевода приводят в дальнейшем к развитию ахалазии, гастро-эзофагального рефлюкса, отрыжке, срыгиванию, изжоге, аспирации пищи.

Ахалазия – состояние, характеризующееся нарушением расслабления нижнего сфинктера пищевода во время процесса глотания. Проявления: пищеводная дисфагия (заключается в замедлении движения пищи по пищеводу после ее проглатывания и задержке ее эвакуации в желудок), ощущение тяжести и болей в грудной клетке, снижение массы тела (вследствие нарушения поступления пищи в желудок и кишечник).

Изжога – ощущение жжения в области нижней части пищевода (результат снижения тонуса кардиального сфинктера желудка, нижнего сфинктера пищевода и заброса в него кислого желудочного содержимого).

Тошнота. При подпороговом возбуждении рвотного центра развивается тошнота – неприятное, безболезненное субъективное ощущение, предшествующее рвоте.

Рвота представляет собой непроизвольный рефлекторный акт, характеризующийся выбросом содержимого желудка (иногда кишечника) наружу через пищевод, глотку и полость рта. При рвоте из желудка выводятся токсические вещества или инородные тела, но происходит потеря организмом жидкости, ионов, продуктов питания.

Механизмы развития рвоты: усиленная антиперистальтика стенки желудка, сокращение мышц диафрагмы и брюшной стенки, расслабление мышц кардиального отдела желудка и пищевода, возбуждение рвотного центра продолговатого мозга.

Нарушения пищеварения в желудке

Желудок служит резервуаром для проглоченной пищи, которая в нем перемешивается и начинает перевариваться под влиянием желудочного сока, содержащего пепсин, химозин, липазу, соляную кислоту, слизь и другие активные соединения. Кроме химической обработки пищи желудок также выполняет эндокринную функцию путем секреции целого ряда биологически активных веществ – гистамина, серотонина и гормонов – мотилина, гастрина, и других. В нем происходит всасывание сахаров, спирта, воды, соли. В слизистой оболочке желудка образуется антианемический фактор, который способствует усвоению поступающего с пищей витамина B_{12}. В желудке происходит

накопление пищевой массы, ее механическая обработка и продвижение в кишечник, он выполняет защитную (за счет соляной кислоты) функцию.

В основе нарушений пищеварения в желудке находятся сочетанные или парциальные расстройства *секреторной, моторной, всасывательной, барьерной и защитной* функций желудка.

Расстройство секреторной функции обусловлено несоответствием динамики и/или уровня секреции разных компонентов желудочного сока реальным потребностям в них.

Изучение секреторной активности желудка – важнейший метод оценки его функционального состояния. С этой целью в настоящее время, как правило, используют разные зондовые и беззондовые методы исследования.

При зондовом методе исследования применяют тонкий желудочный зонд. Введя зонд в желудок, его подсоединяют к шприцу или вакуумной установке для непрерывного извлечения желудочного сока. Вначале изучают содержимое желудка натощак, а затем – так называемую стимулированную секрецию, полученную после введения разных веществ, усиливающих процессы секреции.

Таблица 11.1. – Нормальные показатели желудочного сока

Показатели	Натощак	Базальная секреция	Стимулированная секреция	
			субмаксимальная	максимальная
Объем желудочного сока, мл	5-40	50-100		
Часовое напряжение, мл	20-30	50-100	110-140	180-200
Общая HCl, ммоль/л, титр. ед.	0-15	40-60	80-100	100-120
Свободная HCl, ммоль/л, титр. ед.	не опр.	20-40	65-85	90-100
Связанная HCl, моль/л, титр. ед.		10-15	10-15	10-15
Дебит-час HCl, ммоль/ч	не опр.	0,5-6,0	8-14	18-26 (м) 12-18 (ж)
Дебит-час пепсина, мг/ч (по Туголукову)		10-40	50-90	90-160

Для возбуждения желудочной секреции в последнее время применяют парентеральные раздражители (пробные завтраки) – 0,1% раствор гистамина или 0,025% раствор пентагастрина, а в качестве энтеральных раздражителей желудочных желез (средней силы) используют капустный отвар.

Все извлеченные порции желудочного сока отправляют в лабораторию, где определяют его количество, цвет, консистенцию, запах, наличие примесей (желчь, слизь и др.). С помощью титрования желудочного сока 0,1% раствором едкого натра определяют свободную и общую кислотность в каждой порции, а затем по специальной формуле рассчитывают базальную и стимулированную продукцию (дебит) хлористоводородной кислоты.

Таблица 11.2. – Базальная и максимальная секреция желудка в норме и при патологии

Состояние секреции	Секреция					
	базальная			максимальная		
	кол-во секрета, (мл/ч)	HCl		кол-во секрета, (мл/ч)	HCl	
		дебит-час (ммоль/ч)	общая (ммоль/ч)		дебит-час (ммоль/ч)	общая (ммоль/ч)
Норма	60±25	0,5–6	40-60	200±55	20±4	100±15
Гиперсекреция (язва 12-перстной кишки)	100	6	60	250	28	110
Гипосекреция (рак желудка)	40	0,5	12,5	80	4	50

Выработка соляной кислоты может повышаться (гиперхлоргидрия) или понижаться (гипохлоргидрия).

К расстройствам желудочной секреции относятся гиперсекреция, гипосекреция и ахилия.

Гиперсекреция – увеличение количества желудочного сока, повышение его кислотности и переваривающей способности. При этом происходят спазм привратника, застой пищи, изжога, рвота, запор, гастриты, язва.

Гипосекреция – уменьшение объема желудочного сока, снижение его кислотности и расщепляющей эффективности, что ведет к недостаточности пищеварения, гиповитаминозам, способствуя зиянию привратника.

Ахилия – состояние, характеризующееся практически полным отсутствием желудочной секреции. Причины ее следующие: авитаминоз (С, РР), гипертермия, дистресс, органические поражения стенки желудка.

Нарушения моторики желудка

К расстройствам моторики желудка относятся нарушения тонуса мышечной оболочки желудка (включая мышечные сфинктеры), перистальтики желудка и эвакуации содержимого желудка.

Виды нарушения тонуса мышечной оболочки желудка: избыточное повышение (*гипертонус*), чрезмерное снижение (*гипотонус*) и *атония* – отсутствие мышечного тонуса.

Нарушения перистальтики желудка включают ее ускорение (*гиперкинез*) и замедление (*гипокинез*).

Расстройства эвакуации. Сочетанные и/или раздельные расстройства тонуса и перистальтики стенки желудка приводят либо к ускорению, либо к замедлению эвакуации пищи из желудка.

Расстройства всасывания в желудке. В норме в желудке всасываются вода, алкоголь, электролиты. При деструктивных изменениях стенки желудка возможно попадание белка во внутреннюю среду организма.

Нарушение барьерной и защитной функции желудка. Слизисто-бикарбонатный барьер защищает слизистую оболочку от действия кислоты, пепсина и других потенциальных повреждающих агентов.

К повреждающим защитный барьер факторам относят: нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, индометацин), алкоголь, соли желчных кислот, *Helicobacter pylori* (грамотрицательная бактерия, выживающая в кислой среде желудка), снижение кислотности в желудке (создает благоприятные условия для жизнедеятельности и размножения микроорганизмов).

Гастрит

Гастрит представляет собой воспалительное или воспалительно-дистрофическое изменение слизистой оболочки желудка. Протекает с нарушением регенерации, а также с атрофией эпителиальных клеток и замещением нормальных желёз на фиброзную ткань. Прогрессирование заболевания ведет к нарушению основных функций желудка, прежде всего секреторной. Гастриты развиваются вследствие активации повреждающих факторов и снижения факторов защиты (см. далее).

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки

Этиология. Язва – это результат действия множества взаимопотенцирующих этиологических факторов, таких как: длительные стрессы, курение, алкоголь, неупорядоченное, нерегулярное и/или однообразное питание, употребление грубой, слишком холодной или горячей пищи, плохое ее пережевывание, употребление в пищу больших количеств специй, острых приправ и т. д., повышенная кислотность, рефлюкс желчи в желудок, патологическая импульсация из пораженных внутренних органов, генетические факторы, *Helycobacter pylori,* НПВС, кортикостероиды.

В основе патогенеза язвенной болезни лежит нарушение динамического равновесия между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки (рис. 11.1).

Факторы агрессии:

– нестероидные противовоспалительные препараты, НПВС (аспирин, индометацин);

– грубая, плохо пережеванная, слишком кислая, горячая или холодная пища;

– этанол;

– соли жёлчных кислот;

– *helicobacter pylori* – грамотрицательная бактерия, выживающая в кислой среде желудка. *H. pylori* поражает поверхностный эпителий желудка и разрушает барьер, способствуя развитию гастрита и язвенного дефекта стенки желудка; этот микроорганизм выделяют у 70% пациентов с язвой и у 90% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки или антральным гастритом;

– снижение кислотности в желудке создает благоприятные условия для жизнедеятельности и размножения многих микробов, например, холерного вибриона, шигелл, амёб;

– курение;

– действие ионизирующего излучения.

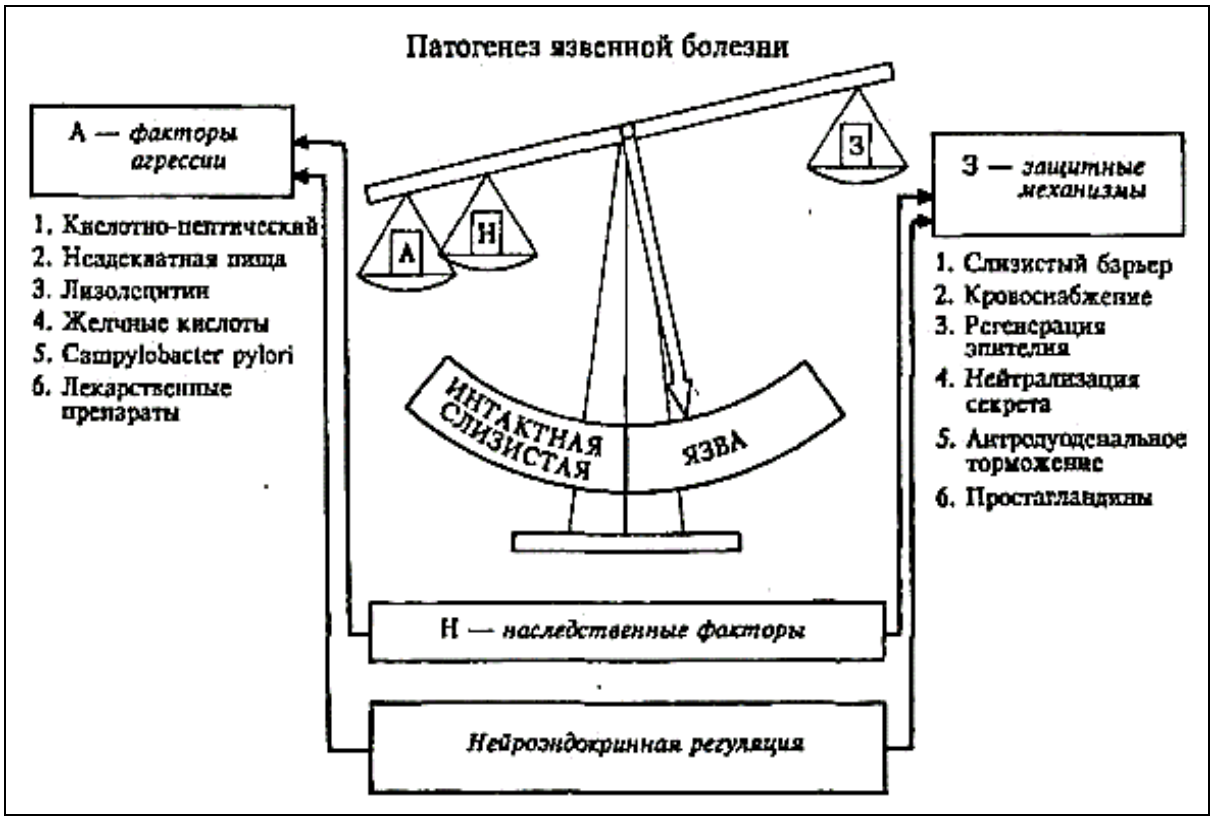


Рисунок 11.1. – Нарушение равновесия между защитными механизмами и факторами агрессии в патогенезе язвенной болезни

Защитные факторы:

– Слизь. Постоянно секретируется на поверхность эпителия.

– Бикарбонат (ионы НСО3-). Секретируется поверхностными слизистыми клетками, имеет нейтрализующее действие. Слизисто-бикарбонатный барьер защищает слизистую оболочку от действия кислоты, пепсина и других потенциальных повреждающих агентов.

– pH. Слой слизи имеет градиент pH. На поверхности слоя слизи pH равен 2, а в примембранной части – более 7 ед.

– Ионы Н+. Проницаемость плазмолеммы слизистых клеток желудка для Н+ разная. Она незначительна в мембране,

обращенной в просвет органа (апикальной), и достаточно высока – в базальной части. При механическом повреждении слизистой оболочки, при воздействии на нее продуктов окисления, алкоголя, слабых кислот или жёлчи концентрация H+ в клетках возрастает, что приводит к разрушению барьера и гибели.

– Плотные контакты. Формируются между поверхностными клетками эпителия. При нарушении их целостности нарушается функция барьера.

– Хорошее кровообращение и регенерация. У лиц с недостаточностью кровообращения, анемией, циррозом печени возникает ишемия и гипоксия желудка и кишечника, развиваются эррозии.

Проявлениями служат боли в эпигастральной области, диспептические явления, астеновегетативные проявления в виде снижения работоспособности, слабости, тахикардии, артериальной гипотензии, возникает недостаточность пищеварения, последствие которой – железодефицит и голодание.

Нарушение пищеварения в кишечнике

Расстройства пищеварения в кишечнике обусловлены нарушением основных его функций: переваривающей, всасывательной, моторной и барьерно-защитной.

Нарушения переваривающей функции кишечника. Нарушение переваривающей функции может быть обусловлено нарушением экзокринной функции поджелудочной железы, выделения жёлчи в тонкий кишечник, секреции слизи и секрета желез стенки двенадцатиперстной кишки.

Последствия нарушения переваривающей функции кишечника следующие: расстройство полостного и пристеночного пищеварения, дефицит субстратного и энергетического обеспечения организма и развития кишечной аутоинфекции и интоксикации.

Расстройства всасывательной функции кишечника. Всасывательная функция кишечника может быть нарушена из-за недостаточного полостного и мембранного пищеварения, ускорения эвакуации кишечного содержимого, атрофии ворсинок слизистой оболочки кишечника, резекции большого фрагмента тонкого

кишечника, расстройства крово- и лимфообращения в стенке кишечника.

В результате развивается синдром мальабсорбции – симптомокомплекс, при котором в тонком кишечнике нарушается всасывание питательных веществ, витаминов и микроэлементов. Он часто сочетается с синдромом недостаточного переваривания (мальдигестии).

Нарушение моторной функции кишечника. Крайним проявлением нарушений моторной функции кишечника являются диарея и запор.

Диарея – учащенный (более 2-3 раз в сутки) стул жидкой или кашицеобразной консистенции, сочетающийся с усилением моторики кишечника.

Причины диареи: нейрогенные, кишечные инфекции, дисбактериоз, синдром мальабсорбции, действие лекарственных средств.

К последствиям относят: гипогидратацию, гиповолемию и артериальную гипотензию, нарушения электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Запор – длительная задержка стула или затруднение опорожнения кишечника.

Причины: алиментарные, гиперсекреция желудочного сока, нейрогенные, ректальные (следствие патологических процессов в прямой кишке), механические.

Нарушения барьерно-защитной функции кишечника. Нарушения барьерной функции кишечника могут привести к инфицированию организма, развитию токсинемии или токсикоинфекции, расстройствам процесса пищеварения и жизнедеятельности организма в целом.

Энтерит – заболевание, характеризующееся нарушениями кишечного пищеварения и всасывания. Обусловлен воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки.

По причинам возникновения выделяют энтерит: инфекционный, паразитарный, алиментарный, физического и химического генеза.

Основные проявления заболевания связаны с нарушением барьерной функции стенки кишки. Это приводит к снижению

активности ферментов клеточных мембран, нарушению функций транспортных каналов, через которые всасываются продукты гидролиза, ионы и вода. Возникает синдром мальабсорбции и диарея.

Внекишечные проявления энтерита: уменьшение массы тела (нередко до 20 кг и более), снижение трудоспособности, раздражительность, бессонница, трофические изменения кожи, отёки из-за гипопротеинемии, боли в мышцах, мышечная слабость, аритмии, гипокальциемия и связанные с ней парестезии, судороги мелких мышц, дефицит витаминов.

Кишечные проявления: боли, диарея, полифекалия, стеаторея, дисбактериоз, метеоризм.

Кишечная непроходимость

По причинам возникновения выделяют: механическую (опухоль, инородное тело, гельминты и т. д.), странгуляционную (сдавление, тромбоэмболия), динамическую (спазм, спастический колит, паралич) кишечную непроходимость.

Патогенез кишечной непроходимости

При нарушении моторно-эвакуаторной функции развивается шок (из-за перевозбуждения сосудодвигательного центра), застой крови, венозная гиперемия, отек, воспаление, некроз, паралич сосудов), рвота, кишечная аутоинтоксикация. Наблюдаются явления парабиоза ЦНС, нарушение регуляции ЖКТ, снижение всасывания, повышенное газообразование, накопление жидкости в ЖКТ проксимальнее места непроходимости. В результате рвоты происходит обезвоживание, уменьшение объема циркулирующей крови, увеличение содержания ионов водорода, алкалоз. Активный синтез альдостерона ведет к потере ионов калия, развивается гипокалиемия.

Дисбактериоз

Кишечник включает тонкую и толстую кишку. Тонкий кишечник играет важную роль в процессе пищеварения. В него изливаются протоки: желчный, панкреатический, протоки кишечных желез (собственных). В слизистой образуются гормоноподобные вещества, которые регулируют функции желудка, печени, поджелудочной железы. Кишечный сок содержит более 20 ферментов для расщепления белков, жиров, углеводов и

нуклеиновых кислот. Здесь же активно происходит всасывание липидов в лимфу, остальные вещества всасываются в кровь.

В толстой кишке находится огромное количество бактерий, основной представитель – кишечная палочка (Esherichia coli). Кишечная микрофлора, находящаяся с организмом человека в симбиозе, – это нормальная микрофлора кишечника. Нормальная микрофлора расщепляет целлюлозу, синтезирует витамины группы В и группы К, обладает антагонистическим действием по отношению к патологической флоре и патологическим грибам, вырабатывая антибиотики.

Дисбактериоз – это нарушение подвижного равновесия в составе кишечной микрофлоры вследствие изменений в «микробном пейзаже» кишечника, увеличение количества микроорганизмов с преобладанием Escherichia, Klebsiella, лактобациллы, клостридии, энтерококк в тонкой кишке, исчезновение бифидобактерий, увеличение количества эшерихий, стафилококков, стрептококков, дрожжей, клебсиелл, протея в толстой кишке.

Причины: заболевания желудка (с ахлоргидрией), кишечника, поджелудочной железы, печени, почек, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, злокачественные новообразования, резекция желудка и тонкой кишки, нарушение перистальтики, бессистемное применение антибиотиков и других антибактериальных препаратов, аллергические реакции.

Стадии развития дисбактериоза:

– уменьшение количества нормальных симбионтов в естественных местах их обитания;

– уменьшение количества одних симбионтов за счет увеличения количества других;

– изменение локализации аутофлоры;

– появление признаков патогенности микробной флоры.

Глава 12

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Печень – один из основных органов, обеспечивающих гомеостаз организма.

Функции печени:

– участие в пищеварении;

– дезинтоксикация;

– кроветворение у плода;

– обеспечение гемостаза;

– участие в реакциях системы иммунной защиты;

– участие в белковом, липидном, углеводном, минеральном обмене и обмене витаминов и желчных кислот.

Недостаточность функций печени

Печёночная недостаточность характеризуется стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

По разным критериям выделяют *несколько видов печёночной недостаточности:*

– по объему – парциальная и тотальная;

– по происхождению:

– печёночноклеточная –результат первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции;

– шунтовая – обусловлена нарушением тока крови в печени и ее сбросом по анастомозам в общий кровоток;

– по скорости возникновения и развития: молниеносная, острая, хроническая;

– по обратимости повреждения гепатоцитов: обратимая и необратимая.

Этиология. Причины развития недостаточности печени могут быть собственно *печёночными* (прямо повреждающие клетки

печени) и *внепечёночными* (протекающие за пределами печени, но вторично повреждающие её).

Печеночные причины включают паразитарные заболевания, опухолевые заболевания, наследственные болезни печени, холестаз, дистрофию печени.

Гепатит

Чаще причиной гепатита являются вирусы. В настоящее время выделяют восемь типов возбудителей вирусного гепатита, обозначаемых заглавными латинскими буквами, соответственно, от A до G.

Механизмы передачи вирусов:

– трансфузии крови и ее препаратов, гемодиализ, инъекции, оперативное и стоматологическое лечение, половые контакты с лицом, инфицированным вирусом гепатита B, C, D;

– рождение от матерей, инфицированных вирусом гепатита B, C, D, G, тесный бытовой контакт с членом семьи, инфицированным вирусом гепатита B, C, D, G;

– энтеральный (фекально-оральный) механизм передачи (вирусные гепатиты A и E), контакт с пациентом за 15-60 дней до начала заболевания;

– проживание в эпидемиологически неблагополучном районе;

– групповая заболеваемость с формированием эпидемических очагов.

Цирроз печени

Цирроз печени – хронически протекающие патологические процессы в печени, характеризующиеся прогрессирующим повреждением и гибелью гепатоцитов, развитием избытка соединительной ткани, замещающей паренхиму. Проявляется недостаточностью функций печени и нарушением кровотока в ней.

Нарушения кровообращения. Портальная гипертензия

Из нарушений кровообращения наибольшее клиническое значение имеет развитие портальной гипертензии – стойкого повышения давления в сосудах системы воротной вены выше нормы (выше 6 мм рт. ст.).

Выделяют три вида портальной гипертензии: печеночная, предпеченочная и подпеченочная.

Причины нарушения кровообращения включают цирроз печени, шистосомоз, опухоли, гемохроматоз печени.

Портальная гипертензия предпечёночного генеза обусловлена блокадой притока крови по портальным сосудам.

Портальная гипертензия подпечёночного генеза вызвана препятствием оттока крови от печени (тромбоз печёночной вены, верхней полой вены, правожелудочковая сердечная недостаточность).

Проявления портальной гипертензии: расширение вен передней брюшной стенки («голова медузы»), кровотечение из вен пищевода, кардиального отдела желудка, геморроидальных вен, асцит, спленомегалия.

Длительно текущая портальная гипертензия подпечёночного и печёночного генеза нередко приводит к дистрофии печени и её недостаточности.

Подпечёночная портальная гипертензия вызывает нарушение кровотока в ЖКТ (венозная гиперемия), приводящее к возникновению энтерита, развитию синдрома мальабсорбции и мальдигестии.

Общий патогенез печёночной недостаточности

Этиологический фактор вызывает модификацию и/или деструкцию плазмолеммы, других мембран и цитоскелета гепатоцитов, развитие иммунопатологических, воспалительных, свободнорадикальных процессов, активация гидролаз ведет к массированному разрушению клеток печени, выходу в интерстиций их содержимого, включая многочисленные гидролитические ферменты.

Названные факторы дополнительно потенцируют иммунопатологические и свободнорадикальные воспалительные реакции. Это в свою очередь делает процесс поражения печени тотальным и нарастающим по степени.

Печёночная недостаточность характеризуется признаками *расстройства обмена веществ* и *функций печени*.

Лабораторные показатели острой печёночной недостаточности: маркеры гепатодепрессии (протромбин), маркеры цитолиза аспортатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АсТ

и АлТ), увеличение концентрации общего билирубина: неконъюгированной и конъюгированной фракции.

Печёночная кома

Финалом прогрессирующей печёночной недостаточности является кома. Она характеризуется потерей сознания, подавлением или значительным снижением выраженности рефлексов и расстройствами жизнедеятельности организма.

Виды печеночной комы:

Шунтовая кома – вследствие интоксикации организма продуктами метаболизма, а также экзогенными веществами, в норме обезвреживающимися гепатоцитами. Они попадают в общий кровоток, минуя печень, по анастомозам.

Паренхиматозная кома (печеночно-клеточная) – вследствие интоксикации организма в связи с повреждением и гибелью значительной массы печени, утратой ее дезинтоксикационной функции.

К основным факторам патогенеза печёночных ком относят: гипогликемию, ацидоз, дисбаланс ионов, интоксикацию организма, нарушение центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции, полиорганная недостаточность.

Желтуха

Многие формы патологии печени начинаются и/или сопровождаются желтухой. Желтуха характеризуется избыточным содержанием в интерстициальной жидкости и крови компонентов жёлчи, а также желтушным окрашиванием кожи, слизистых оболочек и мочи.

Все виды желтух объединены одним признаком – гипербилирубинемией, от которой зависит яркость окраски кожи.

Метаболизм билирубина

основные этапы метаболизма билирубина. высвобождение гема → превращение протопорфирина в биливердин → окисление биливердина с образованием непрямого билирубина →поступление непрямого билирубина в кровь →поступление непрямого билирубина в печень → диссоциация комплекса «неконъюгированный билирубин –альбумин» и транспорт били-

рубина в гепатоциты→ диглюкуронизация билирубина в гепатоцитах с образованием растворимого в воде конъюгированного билирубина→ экскреция конъюгированного билирубина в желчевыводящие пути→трансформация конъюгированного билирубина в уробилиноген и в стеркобилиноген.

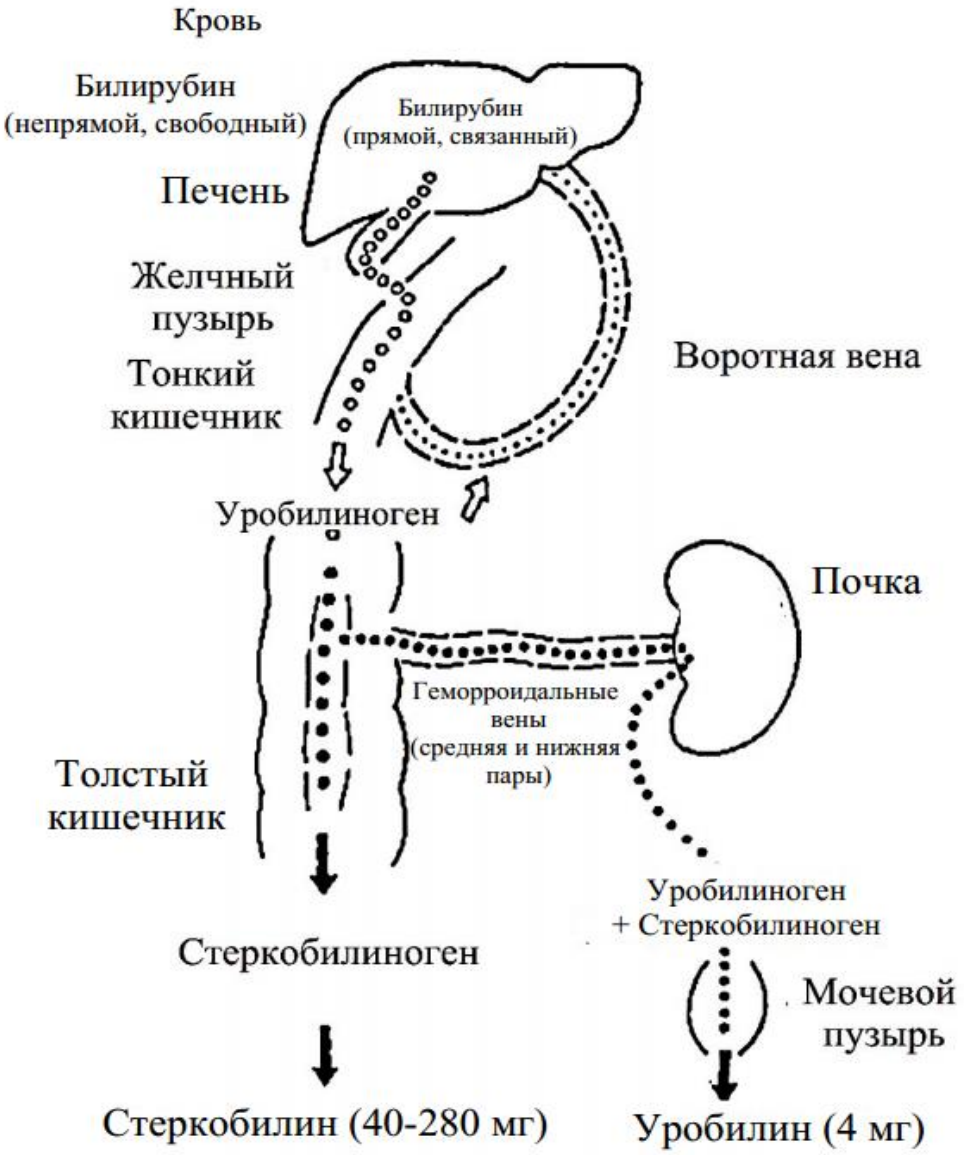


Рисунок 12.1. – Схема обмена билирубина в организме

Виды желтухи

Печёночная желтуха (*паренхиматозная и энзимопатическая*) возникает при первичном повреждении гепатоцитов.

Инфекционные причины – вирусы, бактерии, плазмодии.

Неинфекционные причины печёночных желтух: органические и неорганические гепатотоксические вещества, гепатотропные антитела, цитотоксические лимфоциты и макрофаги, новообразования.

Энзимопатические желтухи развиваются при генных дефектах или приобретенных нарушениях свойств ферментов и некоторых белков, обеспечивающих метаболизм пигментного обмена в гепатоцитах.

Внепечёночные желтухи

Внепечёночные виды желтухи первично не связаны с повреждением гепатоцитов. К ним относятся *гемолитическая* (надпечёночная) и *механическая* (подпечёночная) желтухи.

Гемолитическая (надпеченочная) желтуха возникает при чрезмерном образовании билирубина, превышающем возможности печени к его выведению, и может быть не связана с повреждением гепатоцитов.

Причины гемолитических желтух: внутри- и внеклеточный гемолиз (гемолитические анемии), обширные гематомы, венозные и геморрагические инфаркты разных органов, неэффективный эритропоэз и разрушение дефектных эритроцитов внутри макрофагов костного мозга.

Изменение обмена билирубина при надпеченочной желтухе включает увеличение общего билирубина за счет неконъюгированной фракции и усиление захвата, конъюгирование и выделение в желчь билирубина, что проявляется увеличением в кале содержания стеркобилина, придающего калу интенсивно темный цвет.

В моче при этом увеличивается содержание уробилина вследствие избыточного всасывания уробилиногена и стеркобилина в среднюю и нижнюю пары геморроидальных вен.

Влияние гипербилирубинемии на организм. Неконъюгированный билирубин токсичен, не растворим в воде, не выводится через почки, при высокой концентрации в крови растворяется в фосфолипидах мембран нейронов и других возбудимых клеток, нарушая их проницаемость и работу ионных насосов, способствует возникновению билирубиновой энцефалопатии, вызывает брадикардию и кожный зуд. Избыточное отложение билирубина

в ядрах головного мозга плодов при гемолитической болезни новорожденных приводит к возникновению «ядерной» желтухи.

Механическая желтуха

Причина – стойкое нарушение выведения жёлчи, что приводит к холестазу.

Основные проявления подпечёночной (механической) желтухи

Для механической (подпечёночной, застойной, обтурационной) желтухи характерно развитие холемии и ахолии.

Холемия – комплекс расстройств, обусловленных появлением в крови компонентов жёлчи, прямого билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, фосфолипидов, β-липопротеинов.

Ахолия – состояние, характеризующееся значительным уменьшением или прекращением поступления жёлчи в кишечник, сочетающееся с нарушением полостного и мембранного пищеварения.

Желчнокаменная болезнь

Заболевание проявляется образованием камней в системе желчевыводящих протоков. Выделяют холестериновые, билирубиновые, пигментные камни. Чаще встречаются холестериновые камни. Причины желчнокаменной болезни (ЖКБ) подразделяют на экзогенные и эндогенные.

Экзогенные причины:

– пол (женщины страдают ЖКБ в 3-5 раз чаще, чем мужчины);
– возраст (после 70 лет максимальная распространенность);
– гиперстеническая конституция;
– ожирение;
– прием гормональных препаратов;
– потребление пищи, богатой жиром и животными белками.

Эндогенные причины:

– врожденные аномалии, затрудняющие отток жёлчи;
– хронические гепатиты;
– повышение образования холестерина;
– дефицит лецитина и хенодезоксихолиевой кислоты.

Проявления

Единственным проявлением собственно ЖКБ можно назвать обтурационную *желтуху*, а также приступ жёлчной *колики*. Боль носит режущий, колющий характер, возможна иррадиация болей в поясницу, правую лопатку, правое предплечье. Иногда боли иррадиируют за грудину, что симулирует приступ стенокардии (холецистокоронарный симптом Боткина).

Патогенез ЖКБ

В патогенезе камнеобразования играют роль три основных фактора: воспаление, дискразия и застой. Все они действуют комплексно.

Желчные камни образуются вследствие выпадения в осадок и кристаллизации главных составных частей желчи, что обусловлено нарушением устойчивости коллоидной системы, какой является желчь. Существует два основных механизма образования желчных камней – *печеночно-обменный* и *пузырно-воспалительный*. При печеночно-обменном механизме печень продуцирует «литогенную» желчь, т. е. способную образовывать холестериновые или смешанные камни. Основной механизм литогенеза – уменьшение всасывания и возврата в печень желчных кислот со снижением продукции и внутрипеченочной циркуляции желчи, содержащей относительно более высокий уровень холестерина.

При пузырно-воспалительном механизме снижается pH желчи. Изменение pH желчи в кислую сторону, характерное для любого воспаления, приводит к уменьшению защитных свойств коллоидов, в частности белковых фракций желчи, переходу мицеллы билирубина из взвешенного состояния в кристаллическое. При этом образуется первичный кристаллизационный центр с последующим наслоением других ингредиентов желчи, слизи, эпителия и др.

Инфицирование желчи микроорганизмами, синтезирующими бета-глюкоронидазу, также способствует образованию пигментных камней, так как приводит к увеличению содержания прямого билирубина в желчи.

Учебное издание

Максимович Наталия Евгеньевна
Дремза Иосиф Карлович
Троян Элина Ивановна и др.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

В двух частях

Часть 2
ЧАСТНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Ответственный за выпуск В. В. Воробьев

Компьютерная верстка М. Я. Милевской
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 23.07.2020.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 18,14. Уч.-изд. л. 11,91. Тираж 99 экз. Заказ 39.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.